

Universitätsspital Zürich
Departement für Innere Medizin
Vorsteher: Prof. Dr. med. Michael Fried
Institut für Naturheilkunde
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Saller

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. Dieter Melchart

Qualitätsvergleich von Traditionellen
Chinesischen Arzneimitteln
der Importzeiträume
1996-2000 und 2001-2005
am Beispiel der Ersten Deutschen Klinik
für Traditionelle Chinesische Medizin

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich, Schweiz

Vorgelegt von
Natalie Greten
aus
Heidelberg, Deutschland

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Reinhard Saller

Zürich 2007

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistung erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und ist auch noch nicht veröffentlicht.

Heidelberg, den 01.07.2007

Natalie Greten

1. Inhaltsverzeichnis

1. INHALTSVERZEICHNIS	3
2. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
3. ZUSAMMENFASSUNG	5
4. EINLEITUNG	7
4.1. ARZNEITHERAPIE DER TRADITIONELLEN CHINESISCHEN MEDIZIN UND PROBLEMSTELLUNG	7
4.2. DIE ERSTE DEUTSCHE KLINIK FÜR TRADITIONELLE CHINESISCHE MEDIZIN IN KÖTZTING	10
4.3. RECHTLICHER STATUS DER TRADITIONELLEN CHINESISCHEN ARZNEIMITTEL UND IMPORTSTATISTIKEN..	11
4.3.1. Arzneimittelgesetz (AMG).....	11
4.3.2. Apothekenpflicht.....	12
4.3.3. Import	13
4.3.4. Artenschutz	14
5. ALLGEMEINES ZUR QUALITÄTSSICHERUNG VON TRADITIONELLEN CHINESISCHEN ARZNEIMITTELN	15
5.1. ANFORDERUNGEN AN DIE TRADITIONELLEN CHINESISCHEN ARZNEIMITTEL ALS ARZNEIMITTEL.....	17
5.1.1. Qualitätssicherungsnormen für Arzneimittel.....	17
5.1.1.1. Arzneibücher	17
5.1.1.2. Weitere Referenzen	18
5.1.1.3. Good Agricultural Practice (GAP)	21
5.1.1.4. Good Manufacturing Practice (GMP).....	22
5.1.2. Das Prüfzertifikat	24
6. METHODIK	25
6.1. ARZNEIMITTELHERKUNFT UND ANALYTIK.....	25
6.2. METHODEN	27
6.2.1. Erfassung und Qualitätsprüfung der Drogen	27
6.2.2. Analyseverfahren.....	28
6.2.4. Gesamtdarstellung 1996-2005.....	32
6.2.5. Vergleich der beiden Zeiträume	32
6.2.6. Vergleich der Einzeljahre.....	32
6.2.7. Spezifische Berechnungen	32
6.3. STATISTIK	33
7. ERGEBNISSE	34
7.1. GELIEFERTE TRADITIONELLE CHINESISCHE ARZNEIMITTEL IM GESAMTZEITRAUM 1996-2005	34
7.2. FREIGELEGEBENE UND GESPERRTE TRADITIONELLEN CHINESISCHE ARZNEIMITTEL IM GESAMTZEITRAUM..	35
7.3. GRÜNDE FÜR DIE SPERRUNG IM GESAMTZEITRAUM.....	36
7.4. MEHRFACHBELASTUNGEN	37
7.5. ERGEBNISSE DES VERGLEICHS DER BEIDEN ZEITRÄUME: 1996-2000 MIT 2001-2005	39
7.6. ERGEBNISSE DES VERGLEICHS DER GESAMTBELASTUNG IN DEN EINZELJAHREN	40
7.7. ERGEBNISSE DER SPERRUNGSGRÜNDE IM VERGLEICH DER UNTERSUCHUNGSZEITRÄUME.....	41
7.8. ERGEBNISSE DER EINZELBELASTUNGEN.....	43
7.9. ERGEBNISSE DER BELASTUNGEN IN DEN EINZELNEN LIEFERUNGSJAHREN	44
7.9. BESONDERHEITEN BEI DEN SCHWERMETALL-BELASTUNGEN.....	48
8. DISKUSSION	50
9. ANHANG	60
9.1. BEISPIELE FÜR ANALYSENZERTIFIKATE	60
9.2. AUFLISTUNGEN DER IM ZEITRAUM 2001-2005 GELIEFERTEN UND ANALYSIERTEN DROGEN.....	63
9.3. VERGLEICH VON SCHWERMETALL-GRENZWERTEN IN ROHDROGE UND DEKOKT	69
10. LITERATURVERZEICHNIS	70
11. DANKSAGUNG	78
12. LEBENS LAUF	79

2. Abkürzungsverzeichnis

AAS:	Atom-Absorptions-Spektroskopie
AB:	Arzneibuch
AM:	Arzneimittel
AMG:	Arzneimittelgesetz
ApBetrO:	Apotheken-Betriebs-Ordnung
BAH:	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.
BfArM:	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA:	Bundesgesundheitsamt
BGBI:	Bundesgesetzblatt
BMG:	Bundesgesundheitsamt
CAB:	Chinesisches Arzneibuch
CABS:	Deutsche Übersetzung, Erweiterung und Kommentation des CAB
DAB:	Deutsches Arzneibuch
DAC:	Deutscher Arzneimittel Codex
DGTCM:	Deutsche Gesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin
DC:	Dünnschicht-Chromatographie
DECA:	Gesellschaft zur Dokumentation von Erfahrungsmaterial der Chinesischen Arzneitherapie mbH
EHPA:	European Herbal Practitioners Association
EMA:	Europäische Arzneimittelagentur
ESCP:	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
EuAB:	Europäisches Arzneibuch
GAP:	Good Agricultural Practice, „Gute Anbaupraxis“
GC:	Gas-Chromatographie
GMP:	Good Manufacturing Practice, „Gute Herstellungspraxis“
HPLC:	Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (high-performance-liquid-chromatography)
LMU:	Ludwig-Maximilian-Universität München
OC:	Organochlor-Pestizide
OP:	Organophosphor-Pestizide
PIC:	Pharmaceutical Inspection Convention
SM:	Schwermetalle
TCM:	Traditionelle Chinesische Medizin
WHO:	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation

Hinweis zu Literaturzitaten:

Die Angabe erfolgt in Klammern (), hinter den jeweiligen Zitaten oder Quellen

3. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Traditionelle Chinesische Arzneitherapie ist ein Teil der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM). Auch in Europa wird diese Therapieform zunehmend populär. Eine der ersten stationären europäischen Einrichtungen für TCM stellt die Klinik in Kötzing (Deutschland) dar. Bereits seit 1990 weist diese Klinik eine eigene TCM-Apotheke auf und verordnet Traditionellen Chinesischen Arzneimittel. Diese sind überwiegend pflanzlicher (87,4%), seltener tierischer (12%) oder mineralischer (0,6%) Herkunft. Bevor diese Arzneimittel zur Anwendung am Patienten kommen, werden sie einem Qualitätssicherungsprogramm zugeführt. Verunreinigungen und Belastungen der Arzneimittel haben in der Vergangenheit wiederholt zu Kritik an der TCM geführt.

Ziel: Es soll der Prozess der Qualitätssicherung methodisch beschrieben und mit dem Vergleich der in den zwei 5-Jahres Zeiträumen (1996-2000 und 2001-2005) an die TCM-Klinik Kötzing gelieferten Arzneimittel-Chargen, Fragen der Entwicklung von Identität, Reinheit und Gehalt sowie der Kontaminationszustände der Arzneimittel analysiert und beurteilt werden.

Methodik: Untersucht wurden alle von 1996-2005 gelieferten Trad. Chin. Arzneimittel in spezialisierten Laboren. Geprüft wurden Identität, Reinheit, Gehalt und Kontamination mit Pestiziden, Schwermetallen, mikrobiologischen Keimen und Mykotoxinen. Die Untersuchungen erfolgten mit den beschriebenen Methoden und wurden anschließend computergestützt ausgewertet.

Ergebnisse: Von allen gelieferten Drogen (n=675) wurden insgesamt 126 (18,7%) nicht für die Anwendung am Patienten freigegeben. Dabei wurden im ersten 5-Jahres-Zeitraum (t1=1996-2000) 94 von 464 Drogen (20,2%) gesperrt, und im zweiten 5-Jahres-Zeitraum (t2=2001-2005) 32 von 211 Drogen (15,1%) ($p=0,12$; Chi-Quadrat Test). Im Vergleich der einzelnen Belastungen zeigt sich bei Identität, Reinheit und Mikrobiologie eine signifikante Abnahme, bei Gehalt, Pestiziden und Aflatoxinen eine nicht eindeutige Veränderung und bei den Schwermetallen eine Zunahme. Mit 60% aller Schwermetallbelastungen lag Cadmium an der Spitze, gefolgt von Blei mit 33,3%. Manche Arzneimittel zeigten sich häufiger mit Schwermetallen belastet. Das Jahr 2004 stellt in Bezug auf die Schwermetalle eine Ausnahme mit einer besonders hohen Belastung dar. Nimmt man dieses Jahr aus

der Berechnung heraus, so ergibt sich insgesamt eine statistisch relevante Abnahme der Qualitätsmängel, trotz der Zunahme der Prüfintensität insgesamt.

Diskussion: Mögliche Gründe für das sich in den beiden Zeiträumen veränderte Ausschlussmuster sind in der größeren Sensibilität für ausländische Qualitätsansprüche in China selbst sowie in den veränderten international gültigen Analyse-Methoden bei der Arzneimittel-Prüfung zu sehen. Identität und Reinheit scheinen damit durch die Schwermetall-Belastungen überholt worden zu sein. Gründe für die hohe Durchseuchungsrate mit Schwermetallen könnten in der ungünstigen Lage von Anbaugebieten oder im spezifischen Stoffwechsel mancher Heilpflanzen liegen. Für ersteren Fall kann mit der Einhaltung internationaler Qualitätsnormen eine qualitative Verbesserung und eine Rückverfolgbarkeit der Trad. Chin. Arzneimittel bis in die Anbaugebiete erhofft werden. Für den zweiten Fall könnte eine Anpassung der drogenspezifischen Grenzwerte einen möglichen Lösungsansatz bieten. Für einige bekanntermaßen Schwermetall-akkumulierende Traditionelle Chinesische Arzneimittel (z.B. *Alsimatis rhizoma*) ist dies bereits erfolgt. Ob die in dieser Arbeit ermittelten o.g. Traditionellen Chinesischen Arzneimittel zu den Schwermetall-Akkumulatoren gehören, bleibt offen. Auch ob eventuelle Prüfungen der Schwermetall-Belastungen in der tatsächlichen Darreichungsform („Dekokt“) sinnvoller ist, ist zu klären.

4. Einleitung

4.1. Arzneitherapie der Traditionellen Chinesischen Medizin und Problemstellung

Die Traditionelle Chinesische Arzneitherapie ist eine der Therapieformen der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM).

In Deutschland ist in den letzten Jahrzehnten zunächst die Akupunktur bekannt geworden, so dass TCM oft mit Akupunktur gleichgesetzt wird (48). Traditionell sind jedoch nur ca. 10-20 % der Behandlungen Akupunkturbehandlungen (39, 41). Das Hauptverfahren der TCM ist traditionell die Arzneimitteltherapie mit etwa 80% des Indikationsumfanges (39).

Darüber hinaus kennt die TCM weitere Disziplinen (39, 46):

- Ergänzung der Akupunktur durch Moxibustion (Erwärmen von Akupunkturpunkten) und Schröpfen
- Chinesische Diätetik
- Chinesische manuelle Therapie (Tuina)
- konzentrierte Atem- und Bewegungsübungen (Taiji-Qigong)
- Psychotherapie der TCM (PTTCM).

In der Ersten Deutschen Klinik für TCM in Kötzing wird seit 1990 die Traditionelle Chinesische Arzneitherapie angewendet (48).

Als Arzneimittel kommen Heilpflanzen (87,4%) und in seltenen Fällen auch tierische (12%) oder mineralische Heilmittel (0,6%) zum Einsatz (100). In China werden ca. 600 von über 13.000 bekannten Drogen, regelmäßig verwendet (99). In Europa kommen ungefähr 300 Arzneimittel der Traditionellen Chinesischen Medizin zum Einsatz (98). Jährlich werden etwa 2.000 Tonnen von China nach Europa importiert (98). Zu den Anwendern zählen mehrere Kliniken für TCM, Ärzte, Heilpraktiker und Laien. Die Nachfrage an der Traditionellen Chinesischen Medizin als Alternative und

Ergänzung zur westlichen Medizin steigt weiterhin an, Schätzungen der DGTCM in Heidelberg gehen sogar von einem jährlichen Anstieg von 12-20% aus (38).

Verglichen mit europäischen Phytotherapeutika werden die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel in sehr hohen Dosierungen und in synergistisch wirkenden Kombinationen eingesetzt (68, 70).

Bei den pflanzlichen Heilmitteln wird zwischen den Wirkungen verschiedener Pflanzenteile differenziert. So werden Wurzeln oder Blüten derselben Pflanze unterschiedliche Indikations- und Wirkspektren zugeschrieben (42). Traditionell sind teilweise vorbereitende Schritte wie, z.B. Rösten oder Trocknen nötig bevor die Arzneimittel zur Anwendung kommen (20, 39, 42).

Die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel für die Erste Deutsche Klinik für TCM in Kötzing werden chargenweise durch eine firmeneigene Importfirma aus China eingeführt und in einer eigenen Spezialapotheke in der Klinik bereitgehalten.

Bevor die Arzneimittel zum Dekokt (decoctum: lat. für „Absud, Abkochung“), der eigentlichen Darreichungsform, verarbeitet werden, werden sie einem Qualitätssicherungs-Programm zugeführt. Dies ist nötig, da sie als Arzneimittel verwendet werden sollen und in den Rohdrogen immer wieder gefährliche Rückstände von z.B. Schwermetallen, Pestiziden oder Schimmelpilzen nachzuweisen waren, was ein Risiko für den Patienten darstellt (44, 48).

Die Qualitätssicherung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel¹ umfasst:

1. Die Untersuchung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel auf Identität und Reinheit
2. quantitative Inhaltsstoffprüfungen
3. Ausschluss von Fremdstoffbeimischungen
4. Untersuchungen auf toxische und/oder kanzerogene Inhaltsstoffe und/oder Kontaminationen, insbesondere Schwermetalle, Pestizide, mikrobiologische Verunreinigungen und Aflatoxine.
5. systematische Beobachtung von Wirkungen und Nebenwirkungen in einem eigenen Qualitätssicherungsprogramm unter Beteiligung verschiedener Institute der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU).

Da die Therapie mit Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln in Deutschland noch eine recht neue Therapieform darstellt, sind Qualitätssicherungsmaßnahmen noch in der Entwicklung begriffen.

In der Ersten Deutschen Klinik für TCM in Kötzing werden seit 1996 Daten zur Qualitätssicherung von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln erhoben und systematisch ausgewertet. Aus einem Vergleich der Daten von 1996-2000 mit denen von 2001-2005 soll nun versucht werden, mögliche Qualitätsveränderungen der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel zu analysieren, zu diskutieren und allgemein die Qualitätsdaten der 10 Jahre darzustellen.

¹ Unter Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln werden in dieser Arbeit immer Rohdrogen (und nicht Granulate, Extrakte oder Fertigarzneimittel) verstanden.

4.2. Die Erste Deutsche Klinik für Traditionelle Chinesische Medizin in Kötzing

Die Klinik für TCM in Kötzing (Deutschland) ist die erste stationäre Einrichtung in Europa, in der regelmäßig und überwiegend Traditionelle Chinesische Arzneimittel verordnet werden.

„Die TCM-Klinik ist ein staatlich zugelassenes Krankenhaus. Mit ihrer Konzeptionierung und ihrem besonderen therapeutischen Angebot ist die TCM-Klinik die erste deutsche Spezialklinik für Traditionelle Chinesische Medizin. Die medizinische Konzeption bedingt eine Multiprofessionalität des Ärzteteams in der Traditionellen Chinesischen Medizin. Entsprechend beschreibt die TCM-Klinik einen neuen Typ spezialisierter Krankenhäuser für „Besondere Therapierichtungen“, dem überregionale Bedeutung zukommt. Die TCM-Klinik gehört dem Kompetenznetzwerk Naturheilverfahren/ Komplementärmedizin des Zentrums für naturheilkundliche Forschung der II. Medizinischen Klinik der technischen Universität München an. Die TCM-Klinik ist ein Gemeinschaftsprojekt mit der Universität für Traditionelle Chinesischen Medizin, Beijing/VR China sowie der dieser Universität angeschlossenen Kliniken. Entsprechend stellt die chinesische Seite auch das gesamte medizinische TCM-„Know-How“ sowie weitere therapeutische, pharmazeutische und pflegerische Fachkräfte und Dolmetscher zur Verfügung. Die Tätigkeit der chinesischen Ärzte ist vom Bayerischen Staatsministerium des Innern aus öffentlichen und medizinisch-wissenschaftlichem Interesse im Sinne eines Modellversuches anerkannt. Sämtliche chinesischen Ärzte verfügen über ein TCM-Hochschulstudium und sind gemäß § 10 Bundesärzteordnung (BÄO) berechtigt, in der TCM-Klinik die ärztliche Heilkunst auszuüben.“ (48)

Mittels einer eigenen Importfirma werden die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel für die hauseigene Spezialapotheke direkt aus China importiert. Dabei werden große Mengen (z.B. 300 kg) geliefert. Proben davon werden dann dem Qualitätssicherungsprogramm zugeführt und bei entsprechenden Ergebnissen für den Einsatz am Patienten freigegeben.

4.3. Rechtlicher Status der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel und Importstatistiken

4.3.1. Arzneimittelgesetz (AMG)

Die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel werden im Deutschen Arzneibuch nicht ausdrücklich erwähnt (36, 79).

Der rechtliche Status ist damit nicht in den Arzneimitteln selbst begründet, sondern wird durch ihre Anwendung zu therapeutischen Zielen und Zwecken bestimmt (79). Damit sind sie grundsätzlich zulassungspflichtige Arzneimittel.

Die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel sind jedoch aus zwei Gründen von der Zulassungspflicht befreit (36, 79):

Laut §21 AMG (in der Fassung der Bekanntmachung vom 19.7.2001 (36)), Absatz 1 und 2, gilt keine Zulassungspflicht für Arzneimittel, die

- in der Apotheke „nach ärztlicher Verschreibung ad hoc zusammengestellt“ (§21 Abs. 1) werden und
- *„...auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher (...) Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in einer Menge bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt und zur Abgabe in dieser Apotheke bestimmt (sind).“* (§ 21 Abs.2 Satz1). Man spricht von einer verlängerten Rezeptur.

4.3.2. Apothekenpflicht

Die Apotheke ist Arzneimittel-Hersteller und -Inverkehrbringer (§ 4 AMG, Abs. 14 und 17 AMG). Damit ist sie für die Sicherung von Identität, Qualität, Reinheit und Gehalt der abgehenden AM verantwortlich. Prüfpflicht besteht nach §§ 6 und 11 der ApBetrO (86).

Die **Paragraphen 43- 46 AMG** beschäftigen sich mit der **Apothekenpflicht** von Arzneimitteln (36):

- § 43, Abs. 1 AMG: „...Arzneimittel (nach §§2, 3 AMG auch Traditionelle Chinesische Arzneimittel) dürfen (...) nur in Apotheken und nicht im Wege des Versandes in den Verkehr gebracht werden...“
(davon ist der Versand an andere pharmazeutische Unternehmen und Großhändler laut §47, Abs. 1 AMG ausgenommen) und
- §43, Abs. 3 AMG: „... Arzneimittel (...) dürfen auf Verschreibung nur in Apotheken abgegeben werden...“.
- In § 44 AMG werden u.a. lediglich Pflanzen und Pflanzenteile, die mit ihren verkehrsüblichen deutschen Namen bezeichnet sind (Abs.2, Ziffer 3) und AM, die nur zur Vorsorge bestimmt sind (Abs.1) von der Apothekenpflicht ausgenommen.
- Auch Bestimmungen in den §§ 45 (Ermächtigung zu weiteren Ausnahmen von der Apothekenpflicht) und 46 (Ermächtigung zur Ausweitung der Apothekenpflicht) geben die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel als Phytotherapeutika auf Grund der Indikationen unter denen sie verabreicht werden, von der Apothekenpflicht nicht frei (36, 86).

Da viele Apotheken nicht über das erforderliche Instrumentarium und know-how zur Prüfung verfügen, muss die Zertifizierung von wenigen spezialisierten Apotheken durchgeführt oder an auswärtige Prüfzentren (nach §65 AMG an einen vereidigten Gegenprobensachverständigen) vergeben werden (44).

Wenn die Prüfungen von externen Sachverständigen vorgenommen werden, hat die Apotheke, nach ApBetrO § 6 Abs.3 (86), in jedem Fall die Identitätsprüfung selbst durchzuführen. Die Analysen erfolgen dabei nach den Vorschriften der anerkannten Arzneibücher.

4.3.3. Import

Die CAM werden zumeist von verschiedenen Importunternehmen direkt aus China importiert. Dort werden sie auf nationalen Märkten von den Importeuren eingekauft (98). Nach Deutschland müssen sie als AM eingeführt werden (100). Andere Länder, wie die BeNeLux-Staaten, lassen einen Import als Nahrungsergänzungsmittel zu (62).

Spezifizierte Daten über den Import und die Marktaufteilung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel liegen nicht vor.

Auch beim statistischen Bundesamt und beim deutschen Zoll liegen keine Statistiken über den Gesamtimport, die Verteilung der einzelnen Traditionellen Chinesischen Arzneimittel oder über Preisentwicklungen vor.

Von der deutschen Importfirma *Herbasin* geschätzte Importmenge Deutschland für das Jahr 2005: (persönliche Mitteilung Dr. Zhong, per Email im November 2006)

Jährlich ca. 500 Tonnen Rohdrogen für die TCM-Rezeptur, davon ca. 50% nicht über Apotheken vertrieben. Drogen wie Zimt, Süßholzwurzel, Ingwer, Ginsengwurzel usw., die nicht ausschließlich im Rahmen der TCM verwendet werden, sind hierbei nicht erfasst.

Preise: durchschnittlicher Apotheken-Einkaufspreis: 15 EUR/kg für nicht geprüfte Kräuter, 30 EUR/kg für geprüfte.

Preissteigerung in China: jährlich um ca. 10%.

4.3.4. Artenschutz

Manche Traditionelle Chinesische Arzneimittel unterliegen dem Artenschutz, Ihre Anwendung und ihr Vertrieb wird durch internationale Schutzorganisationen überwacht.

In Deutschland werden jedoch (im Gegensatz zu China) kaum artgeschützte Traditionelle Chinesische Arzneimittel verwendet (71).

5. Allgemeines zur Qualitätssicherung von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln

In den Lehr- und Arzneibüchern der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) werden über 13.000 Arzneimittel genannt (100), ca. 300 Drogen werden auch in Europa mittlerweile regelmäßig benutzt (39, 87, 99).

Die Qualität der aus China importierten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel schwankt dabei, abhängig von der Überwachungspraxis der Behörden der Importländer, beträchtlich (55, 98). In Europa und speziell in der TCM Klinik in Kötzing werden deshalb alle Traditionellen Chinesischen Arzneimittel einem Qualitätssicherungsprogramm zugeschleust, bevor sie zur Anwendung am Patienten freigegeben werden (55, 48). Da dieses Programm seit 1996 einheitlich und nachvollziehbar ist und da hier Traditionelle Chinesische Arzneimittel in großer Menge verordnet und geprüft werden, wurden die Klinik und deren Daten für diese Arbeit gewählt.

Die Sicherheit von AM (und AM der TCM) basiert dabei in Europa auf 2 Hauptaspekten:

- Qualität des Modells der Qualitätssicherung
- Qualität der Konformität.

Dabei erforscht und entwickelt der AM-Hersteller das Arzneimittel als Modell nach pharmazeutischen, toxikologischen, klinischen und technologisch-galenischen Gesichtspunkten. Es werden im Fall der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel insbesondere die Qualität der enthaltenen Wirkstoffe spezifiziert, das Herstellverfahren und Kontrollmethoden festgelegt sowie die gesundheitliche Unbedenklichkeit und die klinische Wirksamkeit evaluiert (17).

Diese Qualität des Modells wird vom Hersteller dokumentiert und im Rahmen der Zulassung des Arzneimittels durch die entsprechende Zulassungsbehörde bewertet (was im Fall der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel entfällt, da sie wie unter 4.3.1. erklärt, von der Zulassungspflicht befreit sind).

Damit jedes einzelne für den Verbraucher bestimmte Arzneimittel in seinen Eigenschaften bzw. seiner Qualität mit dem zugelassenen Modell übereinstimmt (Qualität der Konformität), muss das Qualitätssicherungssystem des Herstellers (im Falle der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel meist der Apotheker, oder das Importunternehmen) eine konsistente Produktion einschließlich Prüfung jeder Charge sicherstellen (17, 86).

Da es sich bei den Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln zumeist um Rohdrogen handelt (und nicht um Fertigarzneimittel) umfasst die Qualitätssicherung die Bereiche:

- Anbau und Ernte
- Lagerung und Transport
- Aufbereitung, Analytik, Zertifikate
- Anwendung und Wirkung

Da das Qualitätssicherungsprogramm der TCM Klinik in Kötzing gut nachvollziehbar ist und in seinen Grundzügen seit 1996 nicht verändert wurde, sind die Daten dieser Arbeit daraus entnommen. Von den Bereichen der Qualitätssicherung lag der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Analytik der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel.

5.1. Anforderungen an die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel als Arzneimittel

Im Grundsatz gilt:

„Die Sicherung der Qualität der Chinesischen Therapeutika darf der der schulmedizinisch verwendeten Arzneimittel in nichts nachstehen.“ (21)

Zur Sicherheit des Patienten muss also gewährleistet sein, dass die Drogen bezüglich Identität und Reinheit einwandfrei sind und keine Verunreinigungen und Rückstände von Schwermetallen oder Aflatoxinen enthalten. Darüber hinaus sollten die Wirk- und Inhaltsstoffe bekannt sein und überprüft werden.

Ferner hängt die Wirkung fallweise vom Erreichen bestimmter Mindestkonzentrationen ab. Andererseits müssen Grenzkonzentrationen unterschritten werden, um toxische oder kanzerogene Wirkungen zu vermeiden.

5.1.1. Qualitätssicherungsnormen für Arzneimittel

5.1.1.1. Arzneibücher

Die Bestimmungen zur Prüfung von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln finden sich in Arzneibüchern.

Als Arzneibuch (AB) gilt eine

*„...bekannt gemachte **Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen.**“ (§ 55 AMG, Abs. 1) (36).*

Diese Regeln werden von der jeweiligen Arzneibuch-Kommission beschlossen (dito, Abs. 2) und dienen der Förderung der Volksgesundheit (36).

Die für Europa relevanten Arzneibücher (AB) sind:

- Das Europäische Arzneibuch (EuAB) (25)
- ABs der EU-Länder (an erster Stelle das Deutsche Arzneibuch (DAB))
- ABs aus nicht-europäischen Ländern (z.B. das US-amerikanische AB)
- Das Chinesische Arzneibuch (CAB), in dem sich die allermeisten Monographien der traditionell verwendeten Arzneimittel finden (92, 96)
- Die deutsche Übersetzung, Erweiterung und Kommentierung des CAB durch E. A. Stöger (CABS) (79).

5.1.1.2. Weitere Referenzen

Für Traditionellen Chinesischen Arzneimittel, die nicht in den oben genannten Quellen publiziert sind, wurden Monographien entwickelt, die als Arzneibuch-analoge Handlungsanleitungen sämtliche Prüfkriterien und -methoden beinhalten (89).

Vom Institut für Pharmazie, Zentrum für Pharmaforschung, Pharmazeutische Biologie der LMU München in Zusammenarbeit mit der Ersten Deutschen Klinik für TCM, Kötzing und dem Erich-Wühr-Verlag wurden z.B. folgende Monographien für Traditionellen Chinesischen Arzneimittel erstellt (55, 89):

1. Radix Bupleuri (Chaihu)
2. Bulbus Fritillariae (Beimu)
3. Radix Rehmanniae (Dihuang)
4. Fructus Schisandrae (Wuweizi)
5. Herba Asari (Xixim)
6. Herba Houttuyniae cordatae (Yuxingcao)
7. Rhizoma Pinelliae (Banxia)
9. Radix Angelicae pubescentis (Duhuo)
10. Rhizoma Atractylodes macrocephalae (Baizhu)
11. Rhizoma Belamcandae sinensis (Shegan)
12. Herba Lycopi lucidi (Zelan)
13. Rhizoma seu Radix Notopterygii (Qianghuo)
14. Radix Angelicae sinensis (Danggui)
15. Radix Angelicae dahuricae (Baizhi)
16. Radix Ligustici chuanxiong (Chuanxiong)
17. Pericarpium Zanthoxyli (Huajiao)
18. Cortex Magnoliae officinalis (Houpo)
19. Rhizoma Drynariae (Gusuibu)
20. Radix Puerariae (Ge Gen)
21. Rhizoma Codonopsis pilosulae (Dangshen)
22. Fructus Gardeniae (Zhizi)
23. Rhizoma Gastrodiae (Tianma)
24. Herba Ecliptae (Mohanlian)
25. Herba Andrographis (Chuanxinlian)
26. Radix Paeoniae albae/ rubrae (Baishao/ Chishao)
27. Flos Sophorae (Huaimi/ Huaihua)
28. Rhizoma Coptidis (Huanglian)
29. Radix Stephaniae tetrandrae (Fangji)
30. Ziziphi spinosae (Suanzaoren)
31. Fructus Amomi rotundus (Sharen) und Fructus Amomi (Doukou)
32. Ramulus Uncariae cum Uncis (Gouteng)
33. Radix Clematidis (Weilingxian)
34. Caulis Sinomenii (Qingfengteng)

Weiterhin gibt es sowohl auf nationaler wie auch europäischer Ebene mehrere Institutionen, die sich mit der Monographierung von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln befassen:

- Deutscher Arzneimittel Codex (DAC): Monographien von pflanzlichen Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln in Deutschland, die bisher nicht im DAB aufgeführt sind, sind seit 2002 auch ein neues Arbeitsgebiet des DAC. Die vom DAC entwickelten Qualitätsprüfungen entsprechen denen für westliche Phytotherapeutika (79). Die Kommission E für Phytotherapeutika (des früheren Bundesgesundheits Amtes, BGA) hat während ihres Bestehens bis 1994 keine Heilpflanzen der TCM monographiert.
- World Health Organisation (WHO): Im Rahmen der Monographierung von (vorwiegend heimischen) Phytotherapeutika seitens der WHO sind seit 1991 auch einige Monographien für Traditionelle Chinesische Arzneimittel entstanden (z.B. *Radix zingiberis*, *Radix curcumae*) (93).
- Europäische Arzneimittelagentur (EMA): Seit der von der EMA ab 1989 herausgegebenen Leitlinie zur „Quality of Herbal Medicinal Products“, findet auch auf europäischer Ebene eine intensivere Aufarbeitung von Phytotherapeutika und Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln statt (25).

5.1.1.3. Good Agricultural Practice (GAP)

International standardisierte Richtlinien sollen den Prozess vom Anbau bis zur Ernte von pflanzlichen AM (und AM der TCM) kontrollieren. Hierzu zählt seit 2002 die „GAP“ (**good agricultural practice**, bzw. Gute Anbaupraxis).

GAP beinhaltet folgende Kriterien:

- Ökologisches Umfeld, Standortbedingungen (Luft, Wasser, Boden)
- Saatgut
- Anbauverfahren (incl. Pflanzenschutz- und Düngemitteln)
- Ernte und Vorbehandlungen
- Verpackung
- Transport
- Lagerung (100).

Die chinesische State Food and Drug Administration (SFDA) hat am 19.09.2003, nach dem Vorbild der amerikanischen Food and Drug Administration, die „Good Agricultural Practice for Chinese Crude Drugs“ veröffentlicht (100).

Die Inhalte der GAP wurde ab 1998 geplant, im April 2002 als Richtlinie erlassen und im November 2003 begannen die ersten Inspektionen. Seit April 2004 liegen die ersten Inspektionsberichte vor (100).

Seit 2005 gibt es erste GAP-zertifizierte Anbaubetriebe für Traditionelle Chinesische Arzneimittel in China (100). Die in dieser Arbeit analysierten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel wurden damit überwiegend vor Gültigkeit dieser neuen Richtlinien produziert.

5.1.1.4. Good Manufacturing Practice (GMP)

Für die Herstellung von AM (und AM der TCM) wurde auf internationaler Ebene ebenfalls ein Standard entwickelt, der allerdings noch nicht in allen Ländern verbindlich ist.

Dem Arzneimittel-Hersteller soll mit „GMP“ (**good manufacturing practice**, bzw. Gute Herstellungspraxis) eine eindeutige Handlungsanweisung gegeben werden, um gleich bleibende, hochwertige Qualität (und damit verbundene Wirksamkeit) zu gewährleisten (183).

Alle GMP-Regeln gelten gleichermaßen für verschreibungs- und zulassungspflichtige sowie für zulassungs- und rezeptfreie Arzneimittel, eine Differenzierung findet insofern nicht statt (17).

Da diese initiierten Standards im Rahmen der EU ständig intensiv weiterentwickelt werden wird auf die aktuellen Veröffentlichungen z.B. beim BAH unter verwiesen (17).

Im Oktober 1970 haben 10 europäische Länder, die nicht der damaligen Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft (EWG) angehörten, das Übereinkommen zur gegenseitigen Anerkennung von Inspektionen betreffend die Herstellung pharmazeutischer Produkte abgeschlossen.

Im **PIC (Pharmazeutische Inspektions Convention)-Abkommen** ist festgelegt, dass ein Pharmahersteller aus einem nicht PIC-Land sich vor dem Inverkehrbringen von AM einer Fremdinspektion nach §72 AMG, Abs. 1 Nr. 2 unterziehen muss. AM dieser Firmen dürfen erst nach Überprüfung der GMP-Normen gehandelt werden (183) und müssen nachweislich nach der „*Pharmacopoeia of the peoples Republic of China, 2000, Volume I*“ auf Identität und Reinheit und zusätzlich nach der „*Pharmacopoeia of Europe, 1997*“ auf Belastungen überprüft worden sein (100).

Ausgangspunkt für das Zustandekommen der Convention war der Wunsch der damaligen Vertragspartner, Informationen auszutauschen, um nicht tarifäre Hindernisse im wechselseitigen Arzneimittelhandel abzubauen unter Beibehaltung nationaler Rechts-, Verwaltungs- und Ausführungsvorschriften.

Dieses Wunschziel konnte durch die gegenseitige Anerkennung der von den nationalen Gesundheitsbehörden durchgeführten Inspektionen der Arzneimittelherstellung realisiert werden.

Mittlerweile gelten auch die allgemeinen Qualitätssicherungsnormen „ISO-9000“, um Unternehmen oder Organisationen jeder Art und Größe beim Verwirklichen von und beim Arbeiten mit wirksamen Qualitätsmanagementsystemen zu helfen. Sie sind nicht speziell für die AM-Herstellung konzipiert und betreffen die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel nicht unmittelbar.

Zusammen bilden diese Normen einen zusammenhängenden Satz von Qualitätssicherungsnormen, die das gegenseitige Verständnis im nationalen und internationalen Handel zu erleichtern sollen. Die Normen sind branchenneutral, d.h. sie gelten für Hersteller von Artikeln des täglichen Bedarfs, über Maschinen oder Arzneimitteln. Zur Erfüllung der pharmazeutischen Qualität gemäß europäischem und deutschem Recht ist es ausreichend, in der Herstellung und Prüfung der Arzneimittel die Erfüllung der Anforderungen aus der EG-GMP-Richtlinie und dem EG-GMP-Leitfaden sicherzustellen. Zur Integration einiger weiterer, sinnvoller Qualitätsmaßnahmen in sein QS-System kann der Arzneimittel-Hersteller zusätzlich einzelne Elemente aus den ISO 9000'er Normen berücksichtigen. Eine Zertifizierung von Arzneimittel-Herstellern nach der ISO 9000er Normenreihe ist jedoch nicht notwendig und, laut BAH Bonn, auch auf freiwilliger Basis in der Regel nicht sinnvoll. Die Arzneimittel-Hersteller werden von den Überwachungsbehörden regelmäßig nach den GMP-Regeln inspiziert (17).

5.1.2. Das Prüfzertifikat

Der GMP-Standard sieht eine genaue Buchführung über die jeweilige Untersuchung und die Ausstellung zugehöriger Zertifikate (86) vor. Vor Einführung von GMP wurden solche Zertifikate von vielen Importeuren freiwillig erstellt (43).

Die meisten der aus China importierten Drogen sind zwar mit einem dort ausgestellten Zertifikat versehen, die Angaben haben sich aber immer wieder als unsicher oder fehlerhaft erwiesen (55, 75). Gründe dafür könnten, laut Herrn Dr. Gasser (Labor für Rückstands- und Spurenanalytik, Sebastian Kneipp Forschung, Bad Wörishofen) und Herrn Wowra (Vereinigung der TCM-Apotheken, Heidelberg), andere Standards, anderen Reagenzien und Methoden aber auch mangelnde Genauigkeit bei der Qualitätsprüfung sein.

Nach der Durchführung aller unten aufgeführten Analysen nach GMP durch Apotheke, Importeur oder einen auswärtigen Sachverständigen wird in Deutschland deshalb ein eigenes Prüfzertifikat erstellt. Dieses muss (laut §§ 6 und 11 ApbetrO) folgende Angaben und Versicherungen enthalten (86):

- Die Analysen wurden nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln und nach Stand der Technik durchgeführt
- Alle Prüfkriterien sind untersucht worden
- Das Ergebnis entspricht der Spezifikation
- Der Unterzeichnende ist autorisiert, die Prüfung und Zertifizierung durchzuführen
- Das Datum und die Angaben sind aktuell und identisch
- Die Ergebnisse sind eigens erhoben oder durch autorisierte Prüflaboratorien (Zertifizierung durch die Landesregierung, bzw. die regionalen Pharmaziebehörden) vorgenommen worden und stammen nicht vom Lieferanten o.ä.
- Alle Angaben der Prüfung sind vorhanden (Messergebnisse, Prüfmethoden...)

Ein Beispiel für ein solches Zertifikat aus der Qualitätssicherung der TCM Klinik Kötzing findet sich im Anhang unter 9.1.

6. Methodik

6.1. Arzneimittelherkunft und Analytik

Die in dieser Arbeit geprüften Traditionellen Chinesischen Arzneimittel (n=675) wurden zwischen 1996 und 2005 direkt aus China für die exemplarisch ausgewählte Erste Deutsche Klinik für Traditionelle Chinesische Medizin, Ludwigstrasse 2, 93444 Kötzing importiert. Die genauen Herkunftsorte (Anbaugebiete) der Drogen konnten nicht mehr ermitteln werden.

Die Daten wurden unter der wissenschaftlichen Begleitung von PD Dr. med. D. Melchart in folgenden Instituten ermittelt:

Leitung der Analytik:

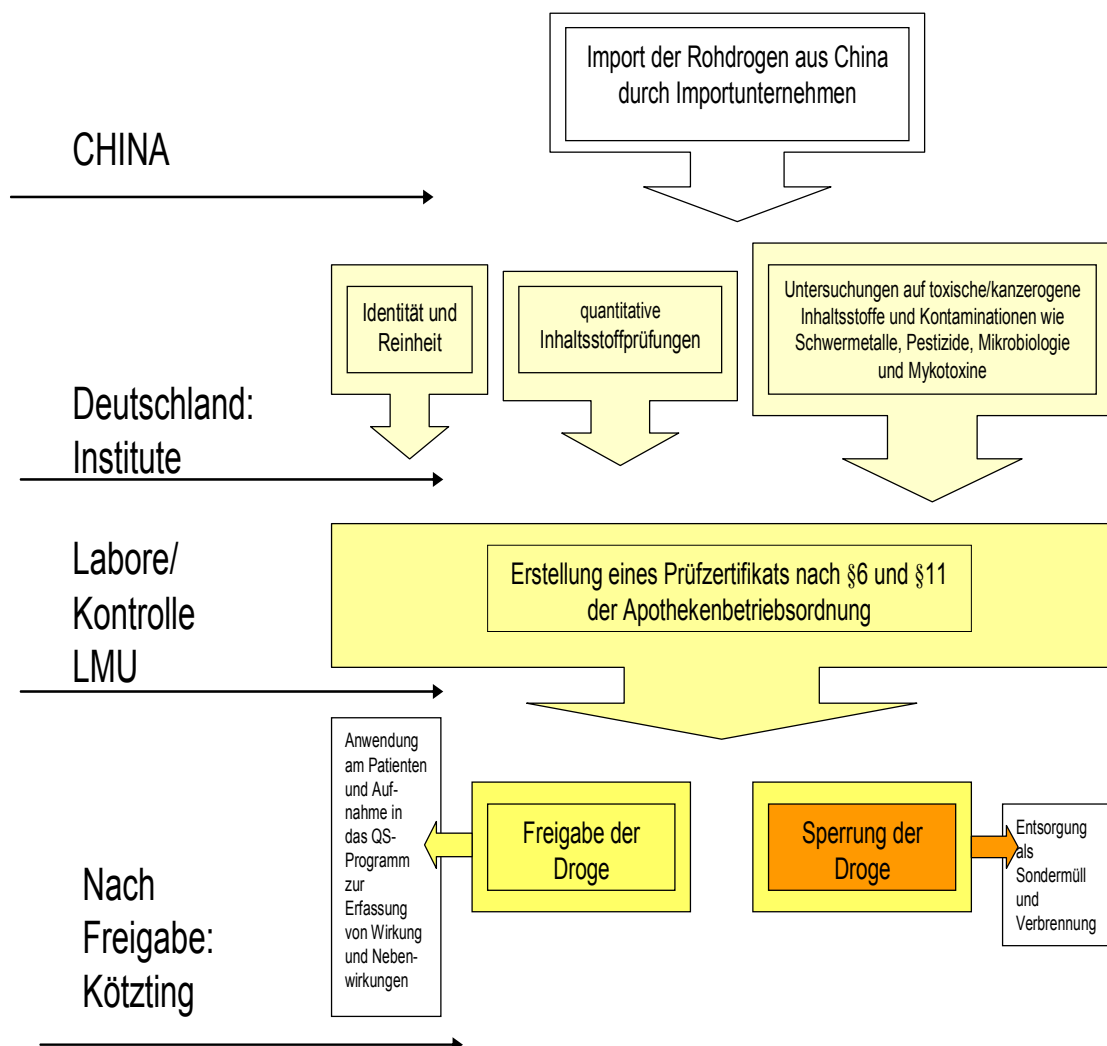
- Herr Prof. Dr. Dr. Wagner
Institut für Pharmazie der LMU, Zentrum für Pharmaforschung
Pharmazeutische Biologie
Butenandstrasse 5-13, 81377 München

Durchführung der Analytik:

- Labor für Rückstands- und Spurenanalytik, Sebastian Kneipp Forschung (seit 24.9. 1996) (Pestizide, Identität, Aflatoxine):
Zweigniederlassung Kneipp-Werke in Bad Wörishofen
Leonhard- Oberhäußler- Strasse 1, 86825 Bad Wörishofen
- Labor L & S, Leimbeck und Sonnenschein AG (Reinheit, Pilze, Mikrobiologie):
Gesellschaft für Mikrobiologie und biologische Qualitätsprüfung
Mangelsfeld 4, 97708 Bad Bocklet- Großenbach
- Firma Dr. Graner & Partner GmbH (Schwermetalle):
Lochhausenerstrasse 205, 81249 München, Gröbenzell

Die Qualitätsprüfung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel erfolgte nach dem in der Abbildung 1 dargestellten Prozess:

Abbildung 1: Prozess der Qualitätsprüfung aller gelieferten Drogen



6.2. Methoden

6.2.1. Erfassung und Qualitätsprüfung der Drogen

Alle in den beiden zu vergleichenden Zeiträumen (t1=1996-2000 und t2=2001-2005) für die Erste Deutsche Klinik für TCM gelieferten Drogen wurden in einem Lieferprotokoll erfasst und dem o.g. Qualitätssicherungsprozess zugeführt. Dabei wurden alle Drogen geprüft im Hinblick auf (siehe auch Tabelle 1, folgende Seiten):

- Identität
- Reinheit
- Gehalt
- Verunreinigungen mit Schwermetallen
- Verunreinigungen mit Pestiziden
- Verunreinigungen mit mikrobiologischen Keimen
- Verunreinigungen mit Aflatoxinen.

Bei den Schwermetallen erfolgten bis 2000 stichprobenartige Prüfungen, ab 2001 eine 100%ige Prüfung.

Nach Abschluss der Analyse wurde ein Prüfprotokoll erstellt.

Gesperrte Drogen wurden als Sondermüll entsorgt und anschließend verbrannt.

Da durch die Einführung der internationalen Qualitätssicherungsnormen (GMP, GAP, etc.) und eine vollständige Prüfung auf alle Aspekte ab 2001, Änderungen in der Qualität der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel erwarten lassen, sind die beiden Vergleichs-Zeiträume jeweils vor und nach 2000 gewählt worden.

6.2.2. Analyseverfahren

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Analyse der Qualitätssicherung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel zwischen „*sensorischen und analytischen*“ Methoden (98, 99).

Während in China (traditionell) vor allem die sensorischen Maßnahmen verwendet werden (also z.B. Betrachten, Beriechen, Schmecken), werden in Europa alle Traditionellen Chinesischen Arzneimittel analytisch begutachtet.

Der Vorteil der analytischen Methodik besteht dabei in einer erfahrungsunabhängigen Quantifizierung und Objektivierbarkeit von Qualitätsparametern (43). Soweit wie möglich sollten beide Verfahren kombiniert werden (79, 98, 99).

Die folgende Tabelle 1 stellt die Analysemethoden der gängigen Qualitätsmängel dar (8, 18, 47, 49, 50, 55, 79, 89). In Deutschland und der Schweiz gelten diesbezüglich die gleichen Standards (65).

Tabelle 1: Analyseverfahren der gängigen Qualitätsparameter

	Was wird geprüft?	Wie wird geprüft? Analysemethoden	Grenzwertangaben
Identität	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherstellung der botanischen Identität • Ist diese Pflanze tatsächlich die, die sie sein soll? • Bei mineralischen Heilmitteln: chemische Identität • Ausschluss von Verwechslungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Makroskopie/ Organoleptik • Mikroskopie • Chemisch-physikalische Verfahren • Chromatographie (HPLC=high performance liquid chromatography) • DNA-Analyse • TLC-Fingerprint • Röntgenbeugung (Mineralien) • IR-Spektroskopie 	Ausschluss bei fehlender Kongruenz mit Vergleichssubstanz (Monographien)
Reinheit	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Teile derselben Pflanze, die nicht enthalten sein sollen (z.B. Samenschalenreste) • Verdorbene Teile derselben Pflanze (z.B. Braunfärbung, Schimmel) • Teile von anderen Pflanzen mit unterschiedlicher Morphologie • Beimengungen von anorganischem Material (z.B. Sand) • Beimengungen von organischem Material (z.B. Insekten, Nagerhaar) 	<ul style="list-style-type: none"> • Makroskopie • Wassergehalt/Trocknungsverlust • Aschebestimmung • Chromatographie, HPLC 	Ausschluss bei Vorhandensein von Mängeln.
Gehalt	<ul style="list-style-type: none"> • Extraktgehalt • Wirkstoffgehalt • Substanzgehalt (Mineralische Stoffe) • Gehalt spezifischer Inhaltsstoffe (ätherische Öle, toxische Stoffe) 	<ul style="list-style-type: none"> • Destillation • Gravimetrie • Titration • Chromatographie, HPLC • UV-Spektroskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Spezifisch für einzelne Inhaltsstoffe entsprechend DAB, EuAB, CAB

Schwermetalle	<ul style="list-style-type: none"> • Cadmium • Blei • Quecksilber • Arsen 	<ul style="list-style-type: none"> • AAS (Atomabsorptions-Spektroskopie) • ICP-MS (Inductively Coupled Plasma) 	<ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) vom 17. Oktober 1991 (Arzneimittel- Kontaminanten- Empfehlung, Schwermetalle (16), Pb <0.5 ppm; Cd <0.2 ppm Hg <0.1 ppm
Pestizide	<ul style="list-style-type: none"> • Organophosphor-Pestizide (OP) z.B. E605, Parathion) • Organochlor-Pestizide (OC) z.B. DDT, HCH, Thiodan, Endosulfan 	<ul style="list-style-type: none"> • OC mittels GC-ECD („electron capture detector“) • OP mittels GC-FPD („flame photometric detector“) oder GC-NPD („nitrogen phosphorous detector“) 	<ul style="list-style-type: none"> • EuAB 1997 (25: Kap. 2.8.13), • DAB zu den 34 häufigsten Pestiziden. • Rückstandshöchstmengenverordnung (RHmV) (87) über Höchstmengen an Rückständen von Pflanzenschutzmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakerzeugnissen, in der Fassung der ÄndV vom 20.11.2000 (87). • 8. Verordnung zur Änderung der RHmV • Bei Pestiziden, die in Deutschland nicht bekannt sind (z.B. Isocarbofos, das nur in China eingesetzt wird (33)) gilt prinzipiell eine allgemeine Höchstmenge von 0,01 mg/kg. (§1, Abs.1 RHmV) (87).
Mikrobiologische Keime	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobe Bakterien • Escherichia coli • Pilze • Salmonella enteritidis und andere gramnegative Keime • Hefen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nährbodenbebrütung • Biochemische Nachweise • Serologie 	<ul style="list-style-type: none"> • EuAB (25: Kap. 5.4.1.), in dem die „Mikrobielle Qualität pharmazeutischer Zubereitungen“ festgehalten ist, Kategorie 4A
Aflatoxine		<ul style="list-style-type: none"> • HPLC-Fluoreszenz (Cobra-Zelle) 	<ul style="list-style-type: none"> • Verordnung über Höchstmengen an Mykotoxinen in Lebensmitteln (Mykotoxin- Höchstmengen- Verordnung vom 30.11.1976, in der Fassung der Änderungsverordnung vom 2.6.1999) • Verordnung über das Verbot zur Verwendung von mit Aflatoxinen kontaminierten Stoffen bei der Herstellung von Arzneimitteln (bezogen auf getrocknete Rohdrogen) (Aflatoxin- Verbotsverordnung vom 19. 7.2000, gültig ab 1.2.2001) • Aflatoxin B1 max. 2,0 µg/kg, Summe aller Aflatoxine (Σ B1, B2, G1, G2) max. 4,0 µg/kg, Aflatoxin M1 max. 0,05 µg/kg (82)

Die Prüfung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel für die Klinik in Kötzing auf Gehalt, Pestizide, Identität und Aflatoxine wurde dabei vom Labor für Rückstands- und Spurenanalytik, Sebastian Kneipp Forschung (seit 24.9. 1996) mittels GC-ECD, GC-FPD(P), HPLC-Fluoreszenz und HPLC durchgeführt.

Reinheit und Mikrobiologie wurden geprüft vom Labor L & S, Leimbeck und Sonnenschein AG mittels HPLC und Bebrütung.

Die Prüfung der Schwermetalle erfolgte durch die Firma Dr. Graner & Partner GmbH mittels AAS und ICP-MS.

6.2.4. Gesamtdarstellung 1996-2005

Es wurden alle gelieferten Drogen erfasst und in gesperrte Drogen und nicht gesperrte Drogen unterteilt. Dabei bedeutet „gesperrt“, dass die Drogen eine oder mehrere der o.g. Qualitätsprüfungen nicht bestanden haben.

6.2.5. Vergleich der beiden Zeiträume

Es wurden die beiden 5-Jahres-Zeiträume ($t_1=1996-2000$ und $t_2=2001-2005$) verglichen im Hinblick auf eine statistisch signifikante Zu- oder Abnahme der o.g. Qualitätsmängel.

6.2.6. Vergleich der Einzeljahre

Es wurden die einzelnen Lieferungsjahrgänge im Hinblick auf eine besondere Verteilung der o.g. Qualitätsmängel beurteilt.

6.2.7. Spezifische Berechnungen

Da sich die Belastungen mit Schwermetallen besonders deutlich abzeichneten, wurden hierzu einige nähere Bestimmungen durchgeführt (z.B. Mehrfachbelastungen).

Für die Diskussion wurde eine weitere Berechnung ohne das „Ausreißer-Jahr“ 2004 durchgeführt, da die Schwermetall-Belastung dort außergewöhnlich war.

6.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte computergestützt mit SPSS 14.0® (Statistical Package for Social Science, Chicago, USA) (13). Häufigkeitsverteilungen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, bzw. bei Häufigkeiten/Fallzahlen <6 mit dem Exakten T-Test nach Fischer berechnet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

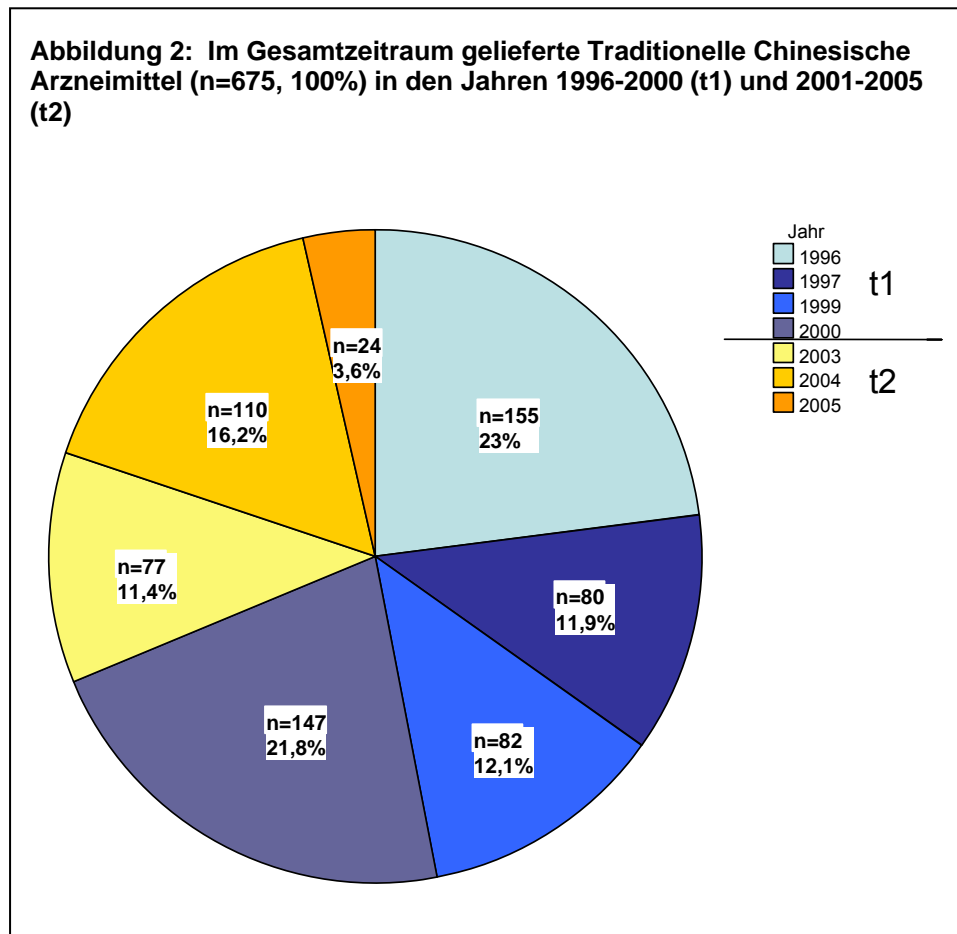
7. Ergebnisse

7.1. Gelieferte Traditionelle Chinesische Arzneimittel im Gesamtzeitraum 1996-2005

Insgesamt wurden von 1996 bis 2005 für die Erste Deutsche Klinik für TCM in Kötzing 675 Traditionelle Chinesische Arzneimittel (im Folgenden als Drogen bezeichnet) importiert und dem beschriebenen Qualitätssicherungsprogramm zugeführt.

Im Anhang findet sich unter 9.2. die Auflistung aller gelieferten Drogen im Zeitraum t2 (2001-2005), mit Angabe des Lieferdatums, der Menge und des Qualitätsergebnisses.

Abbildung 2 gibt einen Überblick über die Verteilung der insgesamt gelieferten Drogen. Dabei erfolgten in t1 (1996-2000) im Jahr 1998 und in t2 (2001-2005) in den Jahren 2001 und 2002 keine Lieferungen.

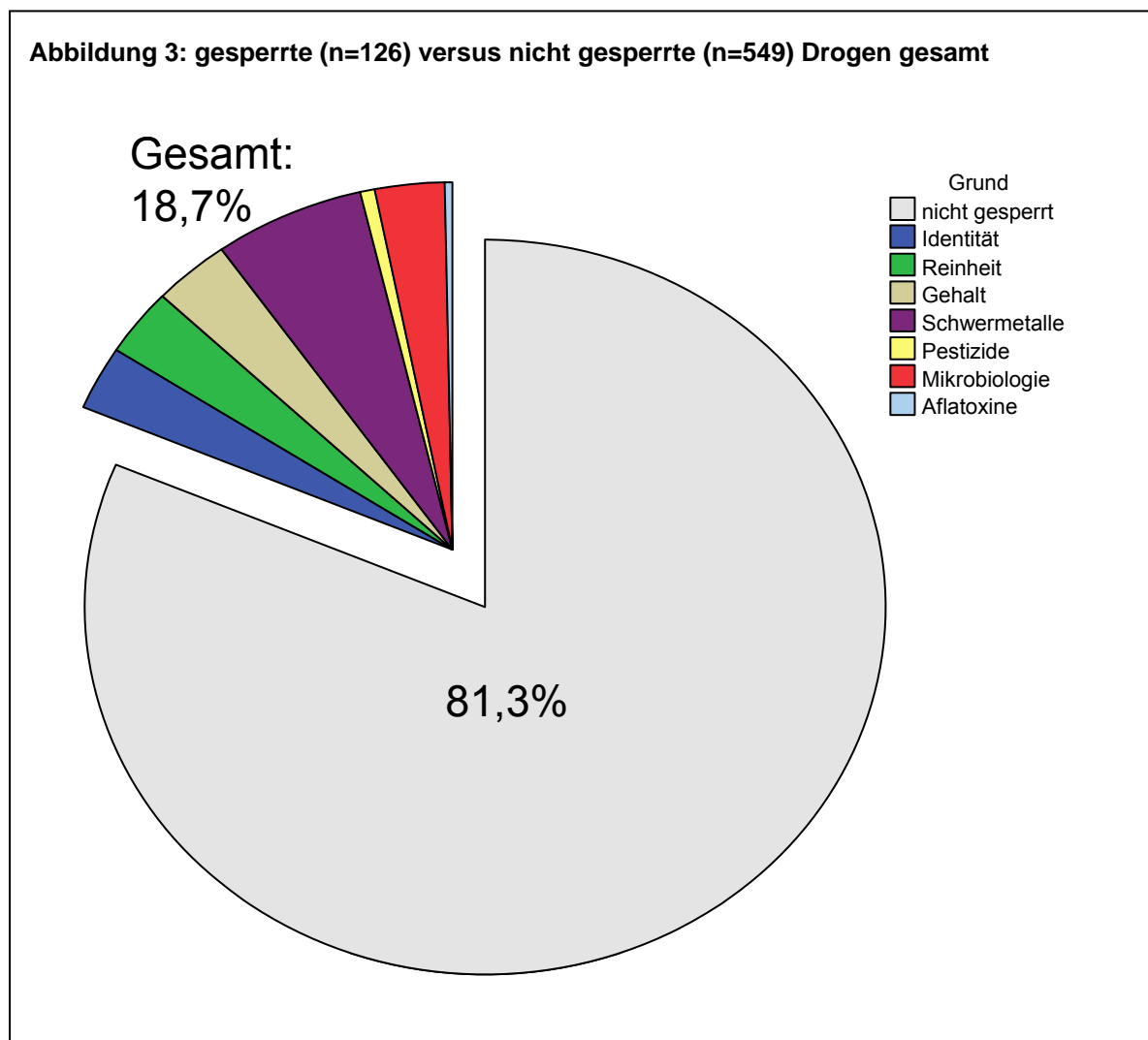


7.2. Freigegebene und gesperrte Traditionellen Chinesische Arzneimittel im Gesamtzeitraum

Von allen gelieferten Drogen (n=675) wurden insgesamt 126 (18,7%) nicht für die Anwendung am Patienten freigegeben (=gesperrt).

Dabei wurden im ersten 5-Jahres-Zeitraum (t1=1996-2000) 94 von 464 Drogen (20,2%) gesperrt, und im zweiten 5-Jahres-Zeitraum (t2=2001-2005) 32 von 211 Drogen (15,1%).

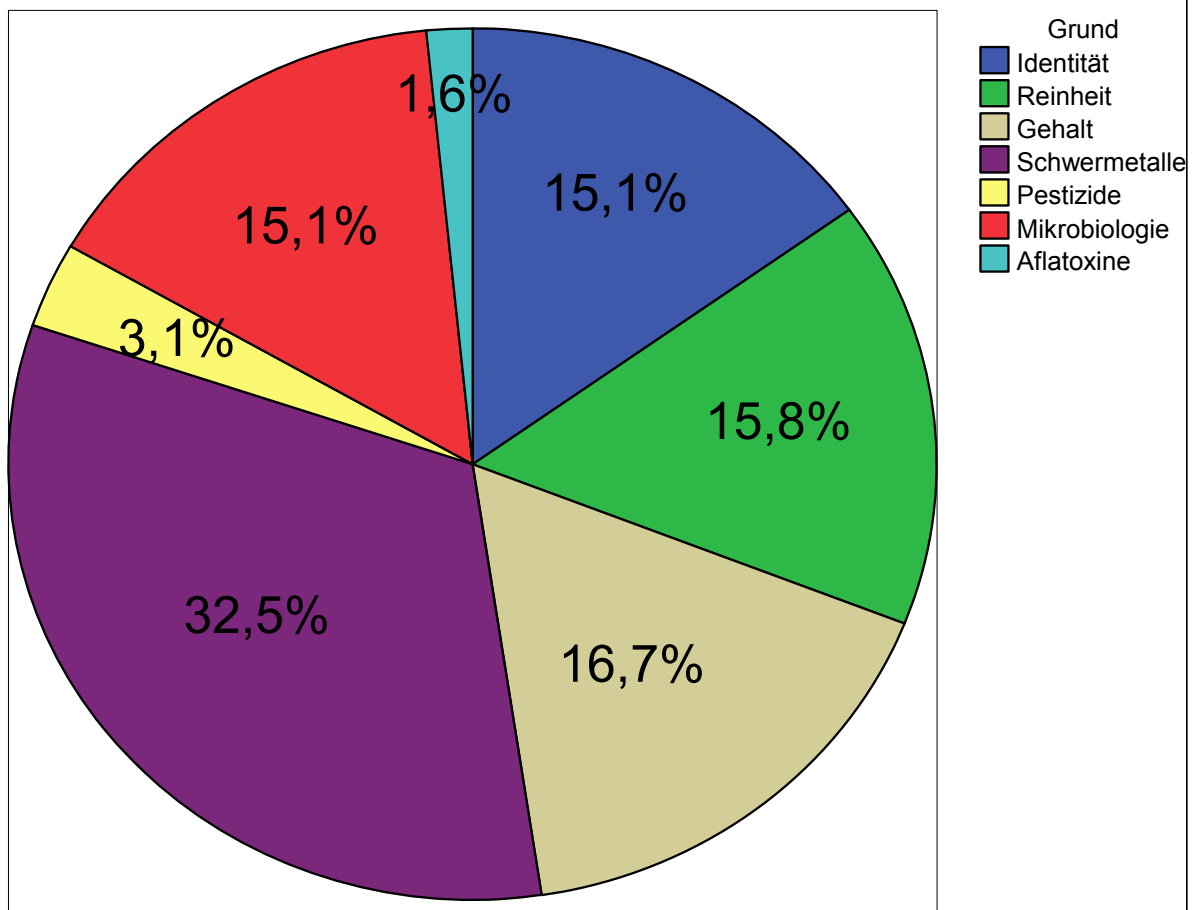
Abbildung 3 veranschaulicht den Anteil von gesperrten zu nicht gesperrten (n=549) Drogen im Gesamtzeitraum in ganzen Zahlen.



7.3. Gründe für die Sperrung im Gesamtzeitraum

Die Abbildung 4 zeigt den Anteil der Qualitätsmängel, die im Gesamtzeitraum zu einer Sperrung geführt haben. Dabei zeigt sich, dass die Belastungen mit Schwermetallen mit 32,5% führen (siehe auch 7.9.).

Abbildung 4: Gründe für die Sperrung im Gesamtzeitraum, ngesperrt=126



7.4. Mehrfachbelastungen

Bei den gesperrten Drogen gab es im Gesamtzeitraum einige Drogen, die mehrfach belastet waren und somit aus mehreren Gründen gesperrt werden mussten.

Tabelle 2 gibt an, um welche Drogen und um welche Gründe es sich dabei handelte.

Die Drogen wurden für die Statistik jeweils unter den einzelnen Sperrungsgründen aufgeführt. Für die Gesamtberechnung wurden sie jedoch nur einmal gewertet.

Tabelle 2: Drogen mit Mehrfachbelastungen 2004

Jahr/Charge	Droge	Pinyin	Gründe der Sperrung
30.12.2003	Acori graminei rhizoma	Shichangpu	Asaron (kanzerogener Inhaltsstoff), Fehler bei der Gehaltsbestimmung
26.04.2004	Pogostemonis herba	Huoxiang	Blei, Cadmium
08.10.2004	Dipsaci radix	Xuduan	Cadmium, zu niedriger Extraktgehalt
03.11.2004	Coptidis rhizoma	Huanglian	Blei, Cadmium
03.11.2004	Cicadae periostracum	Chantui	Mikrobiologische Belastung, Blei
15.11.2004	Dipsaci radix	Xuduan	Blei, Cadmium
15.11.2004	Asari herba	Xixin	Blei, Cadmium
15.11.2004	Lycopi herba	Zelan	Blei, Cadmium
15.11.2004	Draconis os	Duanlonggu	Blei, Cadmium, Arsen
15.11.2004	Rhapontici seu echinopsis radix	Loulou	Mikrobiologische Belastung, Cadmium

7.5. Ergebnisse des Vergleichs der beiden Zeiträume: 1996-2000 mit 2001-2005

Der Vergleich von gelieferten und gesperrten Drogen im Vergleich von t1 und t2 ist grafisch in Abbildung 5 dargestellt.

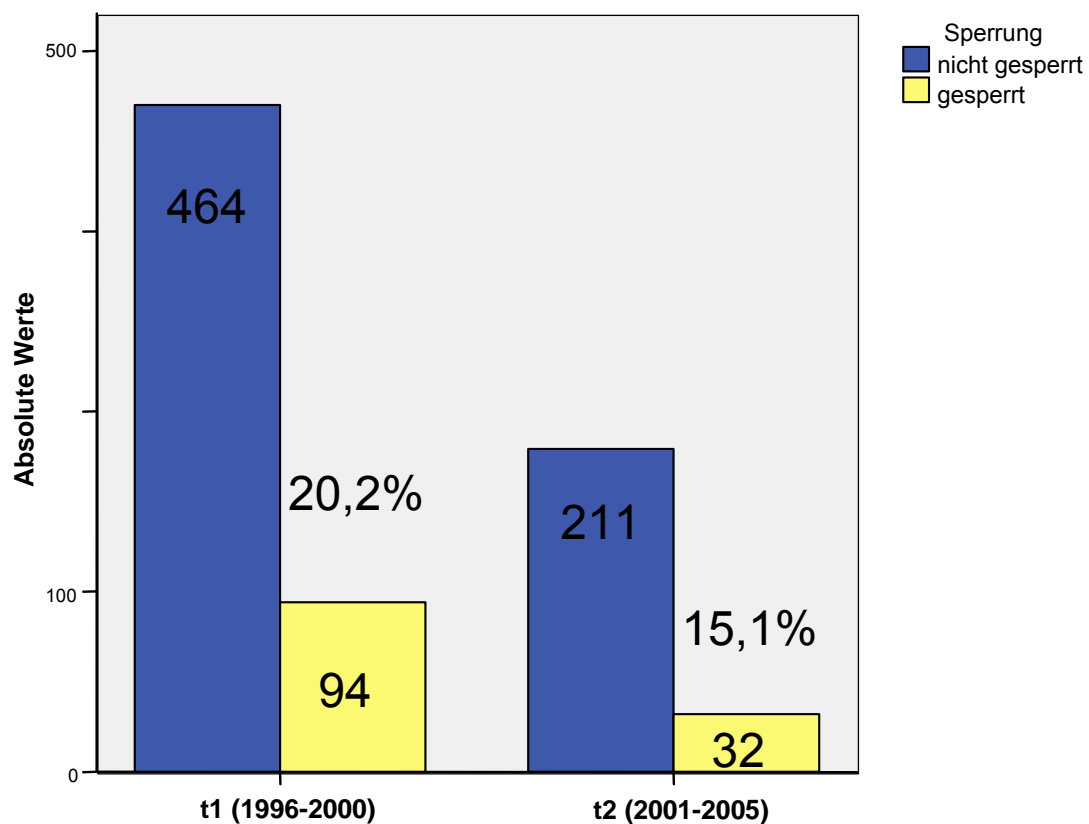


Abbildung 6: Vergleich gelieferter und gesperrter Drogen t1 versus t2

Dabei wurden in t1 464 Drogen geliefert, wovon 94 gesperrt wurden. Damit beträgt die Sperrungsquote in t1=20,2%.

In t2 wurden 211 Drogen geliefert, wovon 32 gesperrt wurden. Dies entspricht einer Sperrungsquote in t2=15,1%.

Dabei ergibt sich keine signifikante Veränderung in der Gesamtbelastung im Vergleich von t1 und t2 ($p=0,12$; Chi-Quadrat-Test).

7.6. Ergebnisse des Vergleichs der Gesamtbelastung in den Einzeljahren

Betrachtet man nun die Gesamtbelastung in den Einzeljahren so ergeben sich die in der Tabelle 4 zusammengefassten Ergebnisse.

Tabelle 4: Geliefert/gesperrt pro Lieferungsjahr in t1 (grau) und t2 (weiß); die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtliefermenge des jeweiligen Jahres

Jahr	1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	Gesamt (alle Jahre)
Nicht ge- sperrt	111	63	63	133	69	89	21	549
Ge- sperrt	44 (28,3%)	17 (21,3%)	19 (23,1%)	14 (9,5%)	8 (10,3%)	21 (19,0%)	3 (12,5%)	126 (18,6%)
Liefer- menge	155	80	82	147	77	110	24	675

Dabei fällt auf, dass die Gesamtbelastung in t2 (durchschnittlich wurden 13,9% der Drogen gesperrt) insgesamt prozentual niedriger ist als in t1 (durchschnittlich wurden 20,6% der Drogen gesperrt), wobei in t2 das Jahr 2004 mit 19% gesperrter Drogen besonders stark belastet war.

7.7. Ergebnisse der Sperrungsgründe im Vergleich der Untersuchungszeiträume

Im Vergleich der einzelnen Belastungen und Mängel der beiden Zeiträume zeigt sich, dass im ersten Zeitraum Identität, Reinheit und Schwermetalle zu etwa gleichen Teilen zum Ausschluss führten, während im zweiten Zeitraum überwiegend Schwermetalle dazu führten. Dies zeigen die beiden Grafiken 7 und 8.

Dabei fällt auf, dass es teilweise zu erheblichen Unterschieden in der Verteilung der Belastungsursachen gibt. So fallen z.B. Identität und mikrobiologische Verunreinigungen von rund 20% auf 0%, andererseits steigen die Belastungen mit Schwermetallen deutlich an, von ca. 19% auf knapp 72%. Bei den Pestiziden, Aflatoxinen und beim Gehalt ergeben sich dagegen keine besonders auffälligen Veränderungen, bei allerdings teilweise sehr kleinen Fallzahlen (z.B. Pestizide t1: 1, t2: 3).

Falsche Identität, Verunreinigungen mit mikrobiologischen Keimen und Aflatoxinen traten im zweiten Zeitraum nicht mehr auf.

Abbildung 6: Verteilung der Sperrungsgründe t1 (1996-2000), n=464

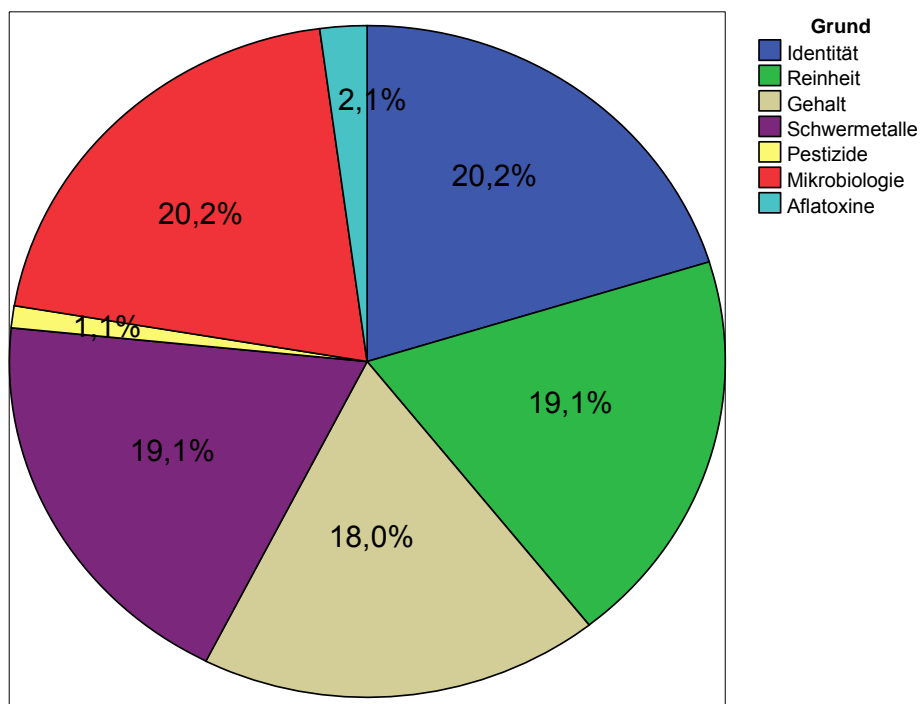
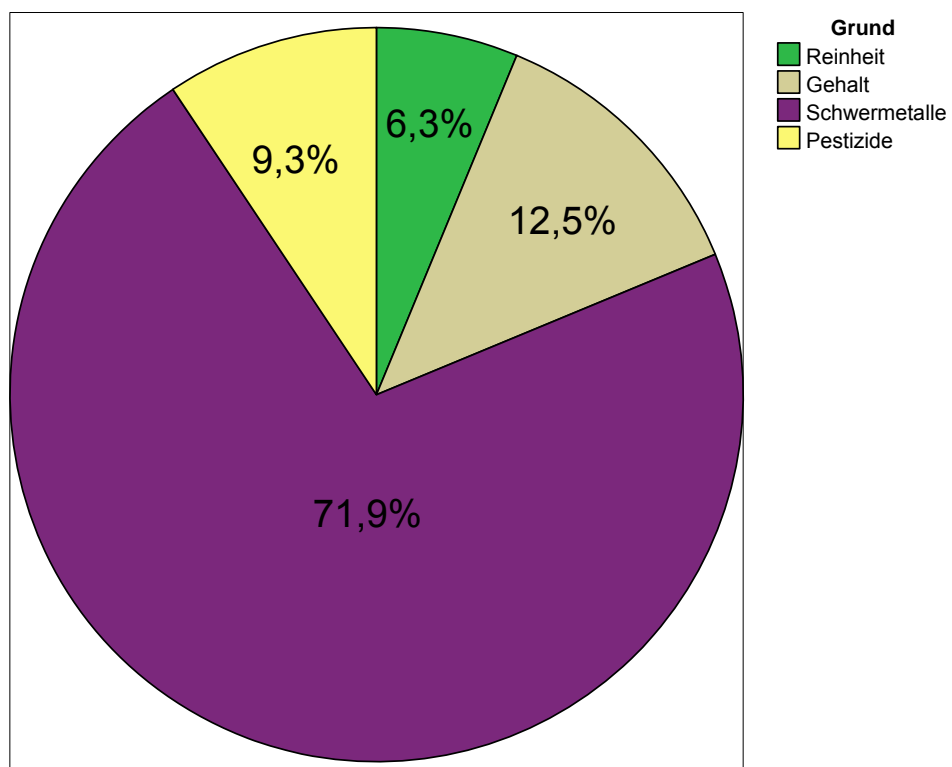


Abbildung 7: Verteilung der Sperrungsgründe t2 (2001-2005), n=211



7.8. Ergebnisse der Einzelbelastungen

In Tabelle 5 sind die einzelnen Belastungsursachen und ihre Veränderung im Vergleich von t1 und t2 dargestellt.

Tabelle 5: Angabe der Sperrungsgründe im Vergleich von t1 zu t2;

***Prozentzahlen: Anteil an gelieferten Drogen (nt1=464, nt2=211)**

****p-Wert nach Chi-Quadrat-Test oder bei Fallzahlen <6: Exakter T-Test nach Fischer**

Grund	Anzahl nicht gesperrt in t1	Anzahl <u>gesperrt</u> in t1	Anzahl nicht gesperrt in t2	Anzahl <u>gesperrt</u> in t2	**p- Wert	Beurteilung der Signifikanz/ Kommentar
Identität	445	19 (4,0%)*	211	0 (0%)*	0,002	Signifikante Abnahme der Sperrung aufgrund von Identitätsmängeln
Reinheit	446	18 (3,8%)	209	2 (0,9%)	0,048	Signifikante Abnahme der Sperrung aufgrund von Reinheitsmängeln
Gehalt	447	17 (3,6%)	207	4 (1,9%)	0,338	Keine signifikante Veränderung
Schwermetalle	446	18 (3,8%)	188	23 (10,9%)	0,000	Signifikanter Anstieg der Sperrung aufgrund von SM-Belastung
Pestizide	463	1 (0,2%)	208	3 (1,4%)	0,093	Keine signifikante Veränderung
Mikrobio- logische Verun- reinigungen	445	19 (4,0%)	211	0 (0%)	0,002	Signifikante Abnahme der Sperrung aufgrund von mikrobiologischen Verunreinigungen
Aflatoxine	462	2 (0,4%)	211	0 (0%)	1,000	Keine signifikante Veränderung

7.9. Ergebnisse der Belastungen in den einzelnen Lieferungsjahren

Die folgenden Tabellen 6a-g geben die Qualitätsmängel in den einzelnen Lieferungsjahren an. Sie zeigen in welchen Jahren die einzelnen Belastungsursachen zu einer Sperrung von Drogen führten.

Tabelle 6a: Fehlende Identität als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Liefermenge pro Jahr

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Identität	0	146	75	77	147	77	110	24	656
	1	9 (5,8%)	5 (6,2%)	5 (6,0%)	0	0	0	0	19 (2,8%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Hier zeigt sich v.a., dass in t2 keine Identitätsmängel mehr auftraten, mögliche Gründe dafür werden in der Diskussion genannt. Die Prozentzahlen beziehen sich

Tabelle 6b: Reinheit als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Liefermenge pro Jahr.

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Reinheit	0	152	76	74	144	75	110	24	655
	1	3 (1,9%)	4 (5%)	8 (9,7%)	3 (2,0%)	2 (2,6%)	0	0	20 (2,9%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Es zeigt sich ein Rückgang der fehlenden Reinheit in t2, wo es nur noch zu 2 Ausmusterungen, wegen fälschlicher Beimengungen kam (*Acori graminei rhizoma*, *Menthae herba*, 2003).

Tabelle 6c: Gehalt als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Liefermenge pro Jahr.

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Gehalt	0	147	79	79	142	76	109	22	654
	1	8 (5,1%)	1 (1,2%)	3 (3,6%)	5 (3,4%)	1 (1,3%)	1 (0,9%)	2 (8,3%)	21 (3,1%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Die Gehaltsbestimmung umfasst: Extraktgehalt, Wirkstoffgehalt, Substanzgehalt (Mineralische Stoffe), Gehalt spezifischer Inhaltsstoffe (ätherische Öle, toxische Stoffe).

Es zeigt sich ein relativ schwankender Verlauf der mangelnden Gehaltsbestimmung von Jahr zu Jahr. Die Quote hängt jedoch auch von den im jeweiligen Jahr gelieferten Drogen ab (Toxische Drogen, Drogen mit ätherischen Ölen wie *Herba menthae*).

Tabelle 6d: Schwermetalle als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt)

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Schwermetalle	0	144	80	79	143	73	91	24	634
	1	11 (7,1%)	0	3 (3,6%)	4 (2,7%)	4 (5,2%)	19 17,2%	0	41 (6,1%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Auffällig ist bei diesem Ergebnismuster vor allem die Belastung mit Schwermetallen im Jahr 2004. Bei ansonsten zwischen 2,7% und 7,1% liegenden Werten fällt auf, dass im Jahr 2004 eine deutliche Mehrbelastung mit 17,2% vorliegt.

Tabelle 6e: Pestizide als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Liefermenge pro Jahr.

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Pestizide	0	155	79	82	147	76	109	23	671
	1	0	1 (1,2%)	0	0	1 (1,3%)	1 (0,9%)	1 (4,2%)	4 (0,6%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Bei den Pestiziden zeigt sich eine häufigere Belastung in t2. Dabei führten Pyrethroide und Organo-Chlor-Verbindungen zur Ausmusterung.

Tabelle 6f: Mikrobiologische Verunreinigungen als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Liefermenge pro Jahr.

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Mikro. Keime	0	142	74	82	147	77	110	24	656
	1	13 (8,3%)	6 (7,5%)	0	0	0	0	0	19 (2,8%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Hier zeigt sich ein deutlicher Rückgang der mikrobiologischen Verunreinigungen. Während zu Anfang der Untersuchungen noch zwischen 7,5 und 8,3% der Drogen belastet waren, traten seit 1999 keine solchen Mängel mehr auf.

Tabelle 6g: Aflatoxine als Sperrungsgrund in den Einzeljahren (0=nicht gesperrt, 1=gesperrt). Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Liefermenge pro Jahr.

		Jahr							Gesamt
		1996	1997	1999	2000	2003	2004	2005	
Aflatoxine	0	155	80	82	145	77	110	24	673
	1	0	0	0	2 (1,3%)	0	0	0	2 (0,3%)
Gesamt		155	80	82	147	77	110	24	675

Es zeigt sich, dass im gesamten Untersuchungszeitraum nur 2 Drogen mit Aflatoxinen belastet waren, und dass insgesamt nur 0,3% der Drogen deshalb ausgemustert werden mussten. In t2 traten keine Schimmelpilz-Mängel mehr auf.

7.9. Besonderheiten bei den Schwermetall-Belastungen

Insgesamt sind 32,5% aller ausgemusterten Drogen mit Schwermetallen belastet, so dass hier eine genauere Analyse dieses häufigsten Qualitätsmangels erfolgt.

Der Vergleich der Daten von t1 und t2 in Bezug auf die Schwermetallbelastungen ergibt z.B. auch, dass einige Drogen häufiger mit Schwermetallen belastet sind. Diese sind in Tabelle 9 zusammengefasst:

Tab. 9: Häufiger mit Schwermetallen belastete Drogen im Gesamtzeitraum

Drogenname	t1 (1996-2000)	T2 (2001-2005)
<i>Asari herba</i>	Cadmium	Blei, Cadmium
<i>Dipsaci radix</i>	Cadmium	Blei, Cadmium
<i>Ligustici ch. Rh</i>	Cadmium	Cadmium (2 Mal)
<i>Lycopi herba</i>	Cadmium	Cadmium (2 Mal)
<i>Notopterygii rh. seu rad.</i>	Cadmium	Quecksilber
<i>Polygoni mult. caulis</i>	Cadmium	Cadmium
<i>Polyporus</i>	Cadmium	Cadmium
<i>Uncariae cum uncis ram.</i>	Cadmium	Cadmium (2 Mal)
<i>Rhaponti seu ech. radix</i>	-	Cadmium (2 Mal)

Dabei fällt auf, dass es Drogen gibt, die bei jeder Lieferung mit einem bestimmten Schwermetall belastet sind (z.B. *Ligustici ch. rhizoma* oder *Lycopi herba* mit Cadmium).

In der folgenden Tabelle 10 finden sich nun die Anteile der verschiedenen Schwermetallbelastungen, die zum Ausschluss in t2 führten.

Tab. 10: Schwermetalle 2001-2005

Schwermetalle t2: 2001-2005	Cadmium	Blei	Arsen	Quecksilber	Gesamt
Anzahl der ausgemusterten Drogen	18	10	1	1	30

Dabei wird deutlich, dass ein erhöhter Cadmiumgehalt (mit 60% Anteil an den Sperrungen durch Schwermetalle) am häufigsten zu einer Sperrung führte, wobei die Überschreitungen des Grenzwertes von 0,2 mg/kg oft nur geringfügig war.

Es wurden jedoch auch massive Überschreitungen mit Werten von 0,71 mg/kg bei *Herba hedyotidis* in der Lieferung vom 07.01.2003 und 1,33 mg/kg bei *Radix dipsaci* in der Lieferung vom 15.11.2004 festgestellt.

Mit 33,3% folgt der Bleigehalt als Belastungsquelle. Auch hier war der Grenzwert von 5,0 mg/kg meist nur geringfügig überschritten, jedoch waren z.B. *Os draconis* mit 11,5 mg/kg aus der Lieferung vom 15.11.2004 und *Herba pogostemonis* mit 8,45 mg/kg aus der Lieferung vom 26.04.2004 massiv belastet.

Arsen und Quecksilber wurden nur vereinzelt nachgewiesen. Auf Thallium wurde in diese Untersuchungszeitraum nicht routinemäßig geprüft.

8. Diskussion

In der allgemeinen Literatur zur Anwendung von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln wird immer wieder vor deren Einsatz gewarnt, da es bei Stichproben zu problematischen Qualitätsergebnissen kam, die prinzipiell eine Gefährdung des Patienten bedeuten. Eine systematische Untersuchung zur pharmazeutischen Qualität von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln über einen längeren Zeitraum liegt jedoch bislang nicht vor.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Daten stellen einen ersten Versuch einer systematischen Qualitätsanalyse über einen 10-Jahres-Zeitraum dar.

Für die Daten wurde exemplarisch die Erste Deutsche Klinik für Traditionelle Chinesische Medizin in Kötzing ausgewählt, da diese seit 1996 systematisch alle aus China gelieferten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel erfasst und einer umfassenden Qualitätsprüfung zuführt. Die Ergebnisse dieser Qualitätsprüfungen wurden in zwei 5-Jahres-Zeiträumen im Hinblick auf Veränderungen in der Qualität der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel miteinander verglichen.

Etwas eingeschränkt wird dieser Vergleich dadurch, dass sich in dieser Zeit Prüfintensität (vor 2001 z.B. nur stichprobenartige Prüfung auf Schwermetalle), Prüfvorschriften (Einführung von Internationalen Normen und Grenzwerten) und Prüfmethoden (zunehmende Automatisierung) veränderten.

Die Ergebnisse der Qualitätsprüfungen zeigen, dass die für die Erste Deutsche Klinik für Traditionelle Chinesische Medizin direkt aus China importierten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel nicht frei von Belastungen und qualitativen Mängeln sind.

Von allen gelieferten Drogen (n=675) wurden insgesamt 126 (18,7%) nicht für die Anwendung am Patienten freigegeben.

Dabei wurden im ersten 5-Jahres-Zeitraum (t1=1996-2000) 94 von 464 Drogen (20,2%) gesperrt, und im zweiten 5-Jahres-Zeitraum (t2=2001-2005) 32 von 211 Drogen (15,1%). Im ersten Prüfzeitraum (t1=1996-2000) führten dabei mangelnde Identität und Reinheit sowie Belastungen durch Schwermetalle und mikrobiologische Keime zu ähnlichen Teilen zum Ausschluss der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel.

Im zweiten Prüfzeitraum (t2=2001-2005) führten überwiegend Belastungen mit Schwermetallen (71,8% aller ausgeschlossenen bzw. 10,9% aller gelieferten Drogen) zum Ausschluss.

Mit insgesamt 60% war Cadmium der Hauptgrund, der zu einer Ausmusterung führte. Eine statistisch relevante Abnahme der Belastungen kann bei Identität, Reinheit und mikrobiologischen Verunreinigungen gesehen werden. Signifikant angestiegen sind dahingegen die Belastungen mit Schwermetallen. Ohne statistische relevante Veränderung stellen sich Aflatoxine, Pestizide und Gehaltsbestimmung dar.

Generell scheinen die Ergebnisse deshalb zunächst zu zeigen, dass alle Traditionellen Chinesischen Arzneimittel, bevor sie zur Anwendung am Patienten kommen, dringend auf alle möglichen Belastungen und Risikoquellen untersucht werden müssen. Durch die Untersuchungen wird gewährleistet, dass solchermaßen schädliche Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln nicht zur Anwendung am Patienten kommen und mögliche gesundheitliche Risiken vermieden werden können.

Andererseits scheinen die Ergebnisse auch zu zeigen, dass es zu einer Veränderung im Belastungsmuster kam. Insbesondere bei Identität, Reinheit und Mikrobiologie kam es zu einem Rückgang der Qualitätsmängel.

Der Rückgang der Belastungen könnte laut Herrn Dr. Gasser und Herrn Prof. Dr. Bauer dadurch erklärt werden, dass in China eine gewisse Sensibilität für europäische Qualitätsansprüche entstanden ist, die zu einer Verbesserung der Export-Qualität führte.

Auch Nachfragen bei verschiedenen Importunternehmen (Herbasin, ChinaMedica) und Prüflaboren (Sebastian Kneipp Forschung, LMU München) ergaben, dass dieser Rückgang allgemein auf eine Verbesserung der Methodik bei der Identifikation der Drogen (z.B. Einführung von automatisierten chromatographischen Verfahren auch in China) zurückzuführen sein könnte. Im gleichen Verfahrensschritt kann auch die Reinheit beurteilt werden. Drogen, die diese Prüfung nicht bestehen, werden nicht mehr im gleichen Maße exportiert, wie früher (186).

Jedoch ist nur ca. 1% der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel für Europa bestimmt (80, 186). Weit über 90% (98, 100) der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel können in China auch dann verkauft werden, wenn sie traditionell

angebaut und geprüft werden („sensorische Prüfung“ (98, 100)) und damit qualitativen Risiken (wie Schwermetall-Belastungen oder Pestizid-Rückstände) aufweisen. Das Interesse der traditionellen Betriebe an international einheitlichen Normen wie der GAP oder GMP ist deshalb nach wie vor gering (99). Zudem handelt es sich, laut Herrn Dr. Zhong (Importfirma *Herbasin*), beim Anbau von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln oftmals um familiäre Klein-Betriebe ohne den nötigen finanziellen oder theoretischen Hintergrund für die Umstellung der Produktion auf internationale Normen. Größere Firmen haben sich eher auf die Herstellung von Fertigarzneimitteln spezialisiert und unterliegen damit gänzlich anderen Qualitätsvorstellungen (99).

Qualität kann allerdings nicht erst in die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel „hineingeprüft“ werden (44), wenn sie zum Export nach Europa bestimmt sind. Entscheidend ist die Qualität vor der Prüfung. Ob die Einführung von internationalen Normen wie GAP und GMP zu der o.g. Verbesserung der Belastungen geführt haben könnte ist noch schwer zu beurteilen.

Erst seit 2003 ist die Gute Anbaupraxis für TCM-Rohdrogen eingeführt, erste zertifizierte Betriebe sind erst seit 2005 vorhanden (100). Die Entwicklung, die diese Maßnahmen erbringen (bspw. Auswahl von Anbaugebieten ohne Bodenbelastungen oder Vermeidung von schädlichen Düngemitteln) bleibt abzuwarten.

Die GAP-Inspektionen sind derzeit wieder in Frage gestellt (99). In der ersten Phase waren diese bei den Bauern auf heftigen Widerstand gestoßen. Im Juni 2004 formierte sich eine Bauerninitiative, die beklagte, es würden zu wenige Bauern TCM-Heilpflanzen anbauen, die geforderten Maßnahmen seien nicht bezahlbar oder umsetzbar, die Qualitätsmaßnahmen seien für Betriebe unter 5 Hektar (80% aller Landwirte) zu teuer, die Produkte seien damit nicht wettbewerbsfähig (98). Derzeit befindet sich die GAP also immer noch in einer Testphase, die Regelungen können erst umgesetzt werden, wenn soziale, wirtschaftliche und technische Rahmenbedingungen gegeben wären.

Somit werden die Veränderungen durch die Einführung internationaler Normen in dieser Arbeit noch nicht ausreichen erfasst, so dass hier weitere Untersuchungen nötig sind.

Der Vergleich der beiden Zeiträume zeigt allerdings weiterhin, dass die Belastungen mit Schwermetallen signifikant anstiegen.

Besonders bei den folgenden Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln trat regelmäßig oder öfter eine erhöhte Schwermetall-Belastung auf: *Asari herba*, *Lycopi herba*, *Dipsaci radix*, *Rhaponti seu ech. radix*, *Ligustici ch. rhizoma*, *Notopterygii rhizoma seu radix*, *Polygoni mult. Caulis*, *Polyporus*, *Uncariae cum uncis ramulus*.

Dabei wird deutlich, dass Cadmium mit 60% am häufigsten zu einer Sperrung führte, wobei der Grenzwert von 0,2 mg/kg oft nur geringfügig überschritten wurde. Es wurden jedoch auch massive Überschreitungen mit Werten von 0,71 mg/kg bei *Herba hedyotidis* in der Lieferung vom 07.01.2003 und 1,33 mg/kg bei *Radix dipsaci* in der Lieferung vom 15.11.2004 festgestellt. Mit 33,3% folgt Blei als Belastungsquelle. Auch hier war der Grenzwert von 5,0 mg/kg meist nur geringfügig überschritten, jedoch waren auch hier z.B. *Os draconis* mit 11,5 mg/kg aus der Lieferung vom 15.11.2004 und *Herba pogostemonis* mit 8,45 mg/kg aus der Lieferung vom 26.04.2004 massiv belastet. Arsen und Quecksilber wurden nur vereinzelt nachgewiesen.

Diese Belastungen der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel könnte einerseits durch die Lage der Anbauggebiete auf schwermetallhaltigen Böden zu erklären sein; größere Anbauggebiete finden sich teilweise in unmittelbarer Nähe zu großen (Schwer-)Industriegebieten (99, 8). Eine Rückverfolgung der hier untersuchten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel bis in die Anbauggebiete war nicht möglich, so dass über die Bodenqualität nichts gesagt werden kann (fernmündliche Auskunft von Herrn A. Staudinger, TCM-Klinik Kötzing). Dies kann generell als problematisch betrachtet werden und auch hier sind Verbesserungen durch die neuen Vorschriften zu erwarten (z.B. lückenlose Dokumentation vom Anbau bis zum Verkauf durch GMP). Damit wäre auch eine bessere Aussage über auffällige hohe Schwermetall-belastete Jahrgänge wie das Jahr 2004 möglich.

Eine weitere Möglichkeit der Belastungshäufigkeit wäre darin zu sehen, dass es Pflanzen gibt, deren stärkere Aufnahme- und Speicherkapazität oder andere metabolische Besonderheiten, sie zu Schwermetall-Akkumulatoren machen (80, 53, 72, 8).

In Europa sind bei solchen Arzneipflanzen Grenzwert-Ausnahmen möglich. Bei den u.g. (einheimischen) Pflanzen, sind mit Hilfe von begründetem Datenmaterial (Durchschnittswerte von einer ausreichenden Anzahl von Pflanzen der gleichen Gattung (16, 72)) beim Bundesministerium für Gesundheit (BMG) höhere Grenzwerte eingeführt worden:

- Für Leinsamen, Scharfgarbe oder Weißdorn gelten Cadmiumwerte von 0,3 mg/kg.
- Für Birkenblätter, Johanniskraut, Weidenrinde und Stechpalme gelten 0,5 mg/kg (44).

Von den Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln wurden in Deutschland wurden bisher *Atractylodis macrocephalae rhizoma* (Cd: 0,3 mg/kg) und *Alsimatis rhizoma* (Cd: 0,5 mg/kg) ausgenommen (33).

Auch in der neuen Ausgabe 2005 der offiziellen Chinesischen Pharmakopöe² sind für bekanntermaßen Schwermetall-akkumulierende Traditionelle Chinesische Arzneimittel teilweise neue Grenzwerte veröffentlicht worden (194).

Weiterhin wird in der neuen Ausgabe die Prüfung auf Schwermetalle mittels AAS- oder ICP-MS-Methode für sechs Substanzen gefordert. Dies betrifft *Panacis quinquefolii Radix*, *Paeoniae Radix Alba*, *Glycyrrhizae Radix*, *Salviae Radix*, *Lonicerae Flos* und *Astragali Radix*. Die definierten Schwermetallgrenzwerte für diese Rohdrogen liegen bei: Blei 5,0mg/kg, Cadmium 0,3mg/kg, Quecksilber 0,2 mg/kg (96). Damit liegen bei diesen Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln bereits teilweise höhere akzeptierte Grenzwerte vor.

² Sie gilt in China seit dem 1. Juli 2005. Im Vergleich zur Ausgabe 2000 gibt es etliche Änderungen im ersten Band, der die Chinesischen Arzneimittel monographiert. Diese neue Ausgabe der Chinesischen Pharmakopöe beschreibt 551 Einzelarzneien; 207 davon sind gegenüber der Ausgabe 2000 von Änderungen betroffen. Zudem bringt die aktualisierte Ausgabe 33 neue Traditionelle Chinesische Arzneimittel (96).

Ob die o.g. in dieser Arbeit wiederholt belasteten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel ebenfalls zu Schwermetall-Akkumulatoren gehören bleibt zu ergründen. Bei der Durchsicht biologischer, chemischer und medizinisch-pharmakologischer Datenbanken (Pubmed, Medline, Biosis, Chemfinder, Scholar.google, Scifinder.scholar) 11/06 fanden sich zu diesen Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln bislang keine Publikationen, die sich mit der Schwermetall-Speicherung befassen.

Die Durchschnittswerte der in dieser Arbeit analysierten Daten reichen zur Begründung einer beim BAH zu beantragenden Grenzwert-Adaptierung noch nicht aus und haben allenfalls Hinweisscharakter.

Kritisch betrachtet werden kann bei der Schwermetall-Belastung auch, dass die Bestimmung der Verunreinigungen nicht in der tatsächlichen Darreichungsform stattfindet.

Die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel werden vor der Anwendung über längere Zeit mit viel Wasser gekocht und anschließend abgeseiht. Der entstandene Absud wird wiederum mit Wasser aufgegossen. („Dekokt“). Dies führt zu einer erheblichen Verdünnung der Konzentration. Untersuchung dazu zeigen, dass nur ca. 10-20 % der Schwermetalle in den Dekokt übergehen (44).

Analysiert man Dekokte³, so gehen die Schwermetallwerte „gegen Null“ (44). Von Herrn Wowra (Vorsitzender der TCM-Apotheken) hierzu erhobene Daten zeigen auch, dass im Dekokt die Schwermetallgehalte auf unter 0,001 mg/kg bei Cadmium, Quecksilber und Thallium, bzw. unter 0,05 mg/kg bei Blei zurückgehen (94).

Insofern könnte es sinnvoll sein, Grenzwerte für die Darreichungsform festzulegen, um damit das tatsächliche Belastungsprofil zu bestimmen.

³ Siehe hierzu auch Tabelle unter 9.3. im Anhang

Bei der Beurteilung der Belastungsursachen in den einzelnen Lieferungsjahren fällt allerdings auch auf, dass das Jahr 2004, in dem insgesamt 110 Drogen geliefert wurden, besonders oft mit Schwermetallen belastet war. Die belasteten Drogen finden sich im Anhang in Tabelle 9.2.

Unter der Annahme, dass es sich bei dem Lieferungsjahr 2004 um ein „Ausreißer-Jahr“ handelt, wurde eine Subanalyse vorgenommen, die die Veränderung des Belastungsmusters darstellen soll, ohne Berücksichtigung des Jahres 2004.

Aus der Tabelle 7 geht hervor, dass sich bei Berechnung der Daten unter diesen Bedingungen eine signifikant Abnahme der gesperrten Drogen im Vergleich von t1 mit t2 darstellen ließe ($p=0,028$; Chi-Quadrat-Test).

Tabelle 7: Vergleich der gesperrten Drogen in t1 mit t2, berechnet ohne die wegen Schwermetallbelastung gesperrten Drogen des „Ausreißer-Jahres“ 2004
Anzahl

	Sperrung		Gesamt
	Nein	Ja	
t1 (1996-2000)	370	94	464
t2 (2001-2005)	90	11	101
Summe	460	105	565

$p=0,028$ (Chi-Quadrat-Test)

Damit wird deutlich, dass sich die Qualität der Drogen im Vergleich von t1 zu t2 insgesamt verbessert hat, sofern man die Schwermetalle nicht berücksichtigt.

Leider war eine Rückverfolgung der im Jahr 2004 gelieferten Drogen bis in die Anbaugelände nicht möglich, so dass hier nur die Vermutung geäußert werden kann, dass es sich um Einkäufe aus besonders Schwermetall-belasteten Anbaugeländen gehandelt haben muss. Für die Zukunft ist eine solche Rückverfolgbarkeit unabdingbar, da sich dann solchermaßen auffällige Belastungsmuster – zumindest bei der nächsten Lieferung- vermeiden lassen würde.

Mit Einführung von GMP wird eine lückelose Dokumentation vom Anbau bis zur Anwendung der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel Pflicht, so dass sich hier weitere Verbesserungen erhoffen lassen, die dann zu einer Verbesserung der Gesamtqualität der aus China importierten Drogen führen könnten.

Als Alternative zum Import belasteter Traditioneller Chinesischer Arzneimittel aus China ist in der letzten Zeit auch ein Einsatz von in Europa unter kontrollierten und standardisierten Bedingungen angebauten und geprüften Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln diskutiert worden (7, 12). Von der Bayerischen Landesanstalt für Bodenkultur und Pflanzenbau (LBP) ist z.B. ein Anbauprojekt für Chinesische Heilpflanzen in Bayern (Deutschland) gestartet worden (7). Erste Ergebnisse zeigen, dass solchermaßen angebaute Heilpflanzen deutlich weniger belastet sind (7, 12). Ob sie allerdings die gleiche Wirksamkeit haben, wie Chinesische ist bislang nicht zu beurteilen. Auch erwies sich das Anpflanzen von einigen Gattungen und Subspezies bestimmter Heilpflanzen aufgrund klimatischer Gegebenheiten als nicht möglich, so dass auch in Zukunft von einer umfassenden Alternative zum Import nicht ausgegangen werden kann.

Dabei stellt sich auch das Problem, dass in der Traditionellen Chinesischen Medizin davon ausgegangen wird, dass die Qualität von Arzneimitteln nicht allein in der pharmazeutischen Qualität begründet ist. Vielmehr scheint es erfahrungsgemäß sogenannte „*Didao*-Gebiete“ zu geben, also Anbau-Gebiete und klimatische Regionen, in denen die entsprechende Heilpflanze besonders gut gedeiht. Dies scheint zu einer besonderen Qualität in Bezug auf die Wirksamkeit zu führen (100). Für die Wirk-Qualität sollen außerdem auch Kriterien wie die richtige Vorbereitung, Frische oder bestimmte Reifezustände entscheidend sein, so dass eine pharmazeutisch einwandfreie Rohdroge zu ihrer Qualität im Sinne der Traditionellen Chinesischen Medizin zusätzliche Qualifikationen besitzen muss, die durch einen Anbau in Europa nicht ausreichend gewährleistet werden können. Ob in der Zukunft Mischungen aus importierten und heimischen Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln möglich sind, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

Auch ob, wie mancherorts vorgeschlagen (9), die Verwendung von einheimischen Heilpflanzen im Sinne der Traditionellen Chinesischen Medizi möglich ist, bleibt abzuwarten. Derzeit liegen darüber noch keine konkreten Daten vor.

Da zunächst also weiter überwiegend auf importierte Traditionelle Chinesische Arzneimittel zurückgegriffen werden muss, besteht weiterhin die Gefahr, dass diese Arzneimittel belastet sind. Demnach sind umfassende Prüfungen dringend nötig. Dass solchermaßen notwendige Prüfungen zeit- und kostenaufwendig sind, hat zur Folge, dass sie beim Patienten höhere Kosten verursachen. Die Behandlung mit Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln wird derzeit nicht von gesetzlichen oder privaten Krankenkassen erstattet, die Kosten muss der Patient damit unmittelbar selbst tragen. Dies hat wiederholt dazu geführt, dass Patienten sich ungeprüfte, billigere Ware aus EU-Nachbarländern oder via Internet beschaffen und sich damit einem hohen Risiko belasteter Traditioneller Chinesischer Arzneimittel aussetzen (44). Im Internet und z.B. den BeNeLux-Staaten gelten die Traditionellen Chinesischen Arzneimittel als Nahrungsergänzungsmittel und müssen nicht wie Arzneimittel geprüft werden.

Ob mit der Verschreibungspflicht der Traditionellen Chinesischen Arzneimittel, wie von vielen Experten erwünscht, diesem Problem begegnet werden könnte, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.


Abschließend kann gesagt werden, dass die in der allgemeinen Literatur gefundene Kritik an der Qualität von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln berechtigt ist und dass von belasteten Drogen ein potentiellies Risiko für Patienten ausgeht, das bislang nicht eingeschätzt werden kann und deshalb so gering wie möglich gehalten werden sollte. Belastete Drogen dürfen nicht in den Kontakt mit Patienten kommen. Deshalb sollten weiterhin alle nach Europa (z.B. für die Erste Deutsche Klinik für TCM in Kötzing) importierten Traditionellen Chinesischen Arzneimittel sorgfältig und umfassend auf Belastungen und Mängel überprüft werden und gegebenenfalls entsorgt werden.

Ob Alternativen, wie der Anbau von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln unter standardisierten und kontrollierten Bedingungen in Europa oder die Verwendung von heimischen Arzneipflanzen, nach Kategorisierung im Sinne der Traditionellen Chinesischen Medizin, in der Zukunft einen Lösungsansatz bieten bleibt abzuwarten. Als problematisch gilt nach wie vor, dass Patienten sich einem hohen Risiko aussetzen, wenn sie ungeprüfte Traditionelle Chinesische Arzneimittel via Internet oder aus EU-Nachbarländern verwenden, um die höheren Kosten, die durch ein umfassende Prüfung entstehen, zu umgehen.

Durch die Einführung der Internationalen Qualitätssicherungsnormen wie GAP und GMP sind für die Zukunft jedoch Verbesserungen der Qualität von Traditionellen Chinesischen Arzneimitteln zu erwarten, die sich in dieser Arbeit als Tendenz bereits andeuten.

9. Anhang

9.1. Beispiele für Analysenzertifikate



DEPARTMENT PHARMAZIE
ZENTRUM FÜR PHARMAFORSCHUNG
 Prof. em. Dr. rer.nat., Dr. h.c.mult. H. Wagner
 Butenandtstr. 5-13; Haus B
 D-81377 München

525 Jahre
 Ludwig ——— **LMU**
 Maximilians —
 Universität —
 München —

Prof. Dr. H. Wagner, Butenandtstr. 5 / B, D-81377 München

H.Wagner@cup.uni-muenchen.de

Analysenzertifikat

Identitäts- und Qualitätsprüfung chinesischer Drogen/Substanzen für die TCM-Klinik Kötzing,
 Hr. Staudinger.

Analysennummer	002/KK04-P0210
Probenbezeichnung	Pogostemonis herba
Drogennummer	210
Monographienname	Pogostemonis herba
Chinesische Bezeichnung	Guanghuoxiang
Vorschriften	Pharmacopoeia of the Peoples' Republic of China (English Edition 2000)
Lieferdatum/Charge	K26.04.2004
Menge	128,5 kg

Morphologie	Mikroskopie	Identitätsreaktionen
entspricht	entspricht	entspricht

Identitätsprüfungen:

Nummer	Nachweis	Bemerkung
1	Pulver der Blätter	entspricht
2	äther. Öl; später violette Färbung äther. Öl; später graublaue Kristalle und grüne amorphe Abbildungen	entspricht entspricht
3	Dünnschichtchromatographie	entspricht

Sonderprüfungsergebnisse:

Mikrobiologie	Ermittelte Gehalte in Kbf/g	Grenzwerte in Kbf/g	Bemerkung
aerobe Bakterien	$<1,0 \times 10^3$	10^7	entspricht
Pilze	$<1,0 \times 10^2$	10^5	entspricht
Escherichia coli	$<1,0 \times 10^1$	10^2	entspricht

Die o. g. Droge/Substanz **entspricht**
 den Anforderungen des Ph. Eur. 2002 bzgl. **mikrobieller Reinheit** pflanzlicher Arzneimittel,
 denen vor der Anwendung siedendes Wasser zugesetzt wird (Kategorie 4a).

Schwermetalle	Ermittelte Gehalte in mg/kg	Richtwerte in mg/kg	Bemerkung
Blei	8,45	5,0	entspricht nicht
Cadmium	0,25	0,2	entspricht nicht
Quecksilber	0,01	0,1	entspricht

Die o. g. Droge/Substanz **entspricht nicht**
 den Anforderungen BMG-Empfehlung bzgl. **Schwermetallrückstände**.

Pestizide	Ermittelte Gehalte	Bemerkung
Organophosphorpestizide	nicht nachweisbar	entspricht
Organochlorpestizide	nicht nachweisbar	entspricht
Pyrethroide	nicht nachweisbar	entspricht
Piperonylbutoxid	nicht nachweisbar	entspricht
Die o. g. Droge/Substanz entspricht den Anforderungen des EuAB 1997 bzgl. Pestizidrückstände in pflanzlichen Drogen.		

Prüfnummer und Prüfdatum: 758-04z / 12258

Die Analysen auf

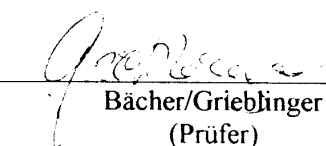
- Mikrobiologie
- Schwermetalle
- Pestizide

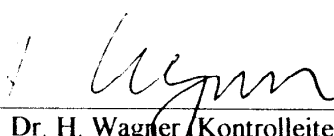
wurden durchgeführt von:

Firma
Sebastian Kneipp Forschung
Labor für Rückstands- und Spurenanalytik
Leonhard-Oberhäuser-Straße 1
86825 Bad Wörishofen

Gesamtergebnis: gesperrt

München, den 15.06.04


Bächer/Grieblinger
(Prüfer)


Prof. em. Dr. H. Wagner (Kontrolleiter)
Department für Pharmazie – Pharmazeutische Biologie
Universität München
Butenandtstraße 5
81377 München

Prüfzertifikat gemäß § 6 und § 11 der Apothekenbetriebsordnung

Pogostemonis Herba

Chargenbezeichnung : 210/K26.04.04
Auftraggeber : Institut für Pharmazie Zentrum für Pharmaforschung Pharmazeutische Biologie, 81377 München
Auftrag / Eingang : schriftlich vom 03.05.04 / 11.05.04
AZ / Labornr. : 758-04z / 12258
Prüfdatum : 2. Juni 2004

Pflanzenbehandlungsmittel:

Ermittelte Gehalte*

- Organophosphorpestizide n.n.
- Organochlorpestizide n.n.
- Pyrethroide n.n.
- Piperonylbutoxid n.n.

* n.n.: nicht nachweisbar, d.h. kleiner Nachweisgrenze; Analysenmethode SOP-8 (entspricht DFG- Methode S 19); untersuchte Pestizide vgl. Liste vom 01. Juli 2003

- ⇒ Die Probe entspricht den unter Ph. Eur. 1997 (2.8.13 „Pestizid- Rückstände“) genannten Grenzwerten. Weitere Pflanzenbehandlungsmittel gemäß der gültigen Verordnung zur Änderung der RHmV vom 21. Oktober 1999 i. d. F. der 8. ÄndVO vom 5. November 2003 (BGBl. I. S. 2172) wurden nicht gefunden

Schwermetalle:

	Ermittelte Gehalte*	Nachweisgrenzen	Richtwerte**
• Blei	8,45 mg/kg	0,05 mg/kg	5,0 mg/kg
• Cadmium	0,25 mg/kg	0,01 mg/kg	0,2 mg/kg
• Quecksilber	0,01 mg/kg	0,01 mg/kg	0,1 mg/kg

* Bestimmung gemäß SOP 3: Bestimmung von Schwermetallen mittels ICP-MS

** Kontaminantenempfehlung Schwermetalle - Entwurf vom 17. Oktober 1991: Bekanntmachung von Empfehlungen für Höchstmengen an Schwermetallen bei Arzneimitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft (BMG 355-5135)

- ⇒ Die Probe entspricht nicht der Kontaminantenempfehlung Schwermetalle (Entwurf vom 17. Oktober 1991, BMG 355-5135).

Mikrobiologie: Prüfbericht FM Nr. 101200 vom 26.05.04

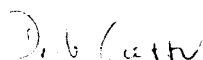
	Ermittelte Gehalte*	Grenzwerte**
• aerobe Bakterien	<1,0x10 ³ KbE/g	10 ⁷ / 10 ⁵ KbE/g
• Pilze	<1,0x10 ² KbE/g	10 ⁵ / 10 ⁴ KbE/g
• Escherichia coli	<1,0x10 ¹ KbE/g	10 ² / n.n. KbE/g

* n.n. nicht nachweisbar; Mikrobiologische Reinheit gem. Ph. Eur. 2002, amtl. dtsh. Ausgabe

** Kategorie 4a: „Pflanzliche Arzneimittel, denen vor der Anwendung siedendes Wasser zugesetzt wird“

- ⇒ Die Probe entspricht den Vorschriften des Ph. Eur. 2002, amtl. dtsh. Ausgabe, Kategorie 4a.

Die vorliegende Probe wurde nach anerkannten pharmazeutischen Regeln geprüft. Die jeweilige Beurteilung bezieht sich ausschließlich auf die vorliegende Probe und die durchgeführten Untersuchungen, weitere Untersuchungen waren nicht beauftragt.



Dr. Uwe Gasser
staatl. geprüfter Lebensmittelchemiker
Leiter Rückstand- und Spurenanalytik



Dr. Manfred Fischer
Apotheker und Kontrolleur
Sachverständiger nach § 65 Abs. 4 AMG

Sebastian Kneipp Forschung, Labor für Rückstands- und Spurenanalytik, D-86825 Bad Wörishofen
Tel. ++49(0)8247-9659-40, Fax ++49(0)8247-9659-41

9.2. Auflistungen der im Zeitraum 2001-2005 gelieferten und analysierten Drogen

Lieferung vom 07.01.2003					Grund der Sperrung
IDN	Charge	Pharmazeutischer Name	Pinyin	Kg	
67	6704102002	Cannabis fructus	Huomaren	50,5	
89	8916102002	Citri sarcodactylis fructus	Foshou	53,0	
91	9112102002	Salviae miltiorrhizae radix	Danshen	115,5	
93	9303102002	Astragali radix	Huangqi	150,0	
97	9703102002	Isatidis radix	Banlangen	59,0	
109	10910102002	Curcumae radix	Yujin	169,5	
114	11424102002	Notopterygii rhizoma seu radix	Qianghuo	53,0	
119	11906102002	Anemarrhenae rhizoma	Zhimu	122,0	
120	12005102002	Phellodendri cortex	Huangbai	55,5	
126	12614102002	Albiziae cortex	Hehuanpi	89,0	
128	12801102002	Schizonepetae herba	Jingjie	55,5	
135	13503102002	Tribuli fructus	Jili	50,5	
136	13619102002	Cassiae semen	Juemingzi	50,5	
139	13908102002	Corydalis rhizoma	Yanhusuo	154,5	
148	14809102002	Chaenomelis fructus	Mugua	110,5	
152	15213102002	Physalis calyx seu fructus	Jindenglong	29,9	
153	15324102002	Rhei radix et rhizoma	Dahuang	70,0	
155	15503102002	Cistanchis herba	Roucongrong	105,0	
165	16524102002	Codonopsis pilosulae radix	Dangshen	150,0	
168	16801102002	Achyranthis bidentatae radix	Niuxi	101,5	
169	16909102002	Paeoniae alba radix	Baishao	125,5	
170	17024102002	Angelicae sinensis radix	Danggui	111,5	
176	17601102002	Massa medicata fermentata	Shenqu	59,5	
182	18213102002	Gypsum fibrosum (m)	Shigao	100,0	
194	19414102002	Testudinis plastrum (t)	Guiban	52,0	
196	19601102002	Trichosanthis fructus	Gualou	139,0	
200	20011102002	Gardeniae fructus	Zhizi	65,5	
202	20209102002	Moutan radices cortex	Mudanpi	118,0	
203	20317102002	Spatholobi caulis	Jixueteng	151,5	
206	20614102002	Prunellae spica	Xiakucao	50,6	
207	20719102002	Acori graminei rhizoma	Shichangpu	105,0	Asaron (kanzerogener Inhaltsstoff)
208	20801102002	Polygalae radix	Yuanzhi	107,5	
219	21920102002	Coicis semen	Yiyiren	103,5	
221	22117102002	Lysimachiae herba	Jinqiancao	55,5	Cadmium

226	22619102002	Angelicae dahuricae radix	Baizhi	100,0	
246	24601102002	Ziziphi spinosae semen	Suanzaoren	121,5	
256	25628102002	Amomi cardamomi semen	Baidoukou	105,0	
257	25716102002	Alpiniae oxyphyllae fructus	Yizhiren	52,5	
271	27103102002	Atractylodis rhizoma	Cangzhu	99,5	
272	27206102002	Polygonati odorati rhizoma	Yuzhu	59,5	
280	28004102002	Epimedii herba	Yinyanghuo	101,8	
293	29324102002	Ligustici rhizoma	Gaoben	152,5	
296	29601102002	Phragmitis rhizoma	Lugen	103,5	
298	29819102002	Mori folium	Sangye	51,9	
303	30315102002	Oldenlandiae diffusae herba	Baihuasheshecao	53,4	Cadmium
304	30401102002	Lycopi herba	Zelan	154,8	
324	32411102002	Rosae laevigatae fructus	Jinyingzi	58,5	
349	34903102002	Ephedrae radix	Mahuanggen	54,0	
382	38214102002	Belamcandae rhizoma	Shegan	52,5	Cadmium
403	40314102002	Erythrinae cortex	Haitongpi	50,0	Pestizide (Pyrethroide)
459	45912102002	Lonicerae caulis	Rendongteng	50,5	
484	48401102002	Natrii sulfas exsiccatus (m)	Xuanmingfen	50,0	
550	55024102002	Sanguisorbae radix	Diyu	101,5	
573	57301102002	Sophorae immaturus flos	Huaimi	50,5	
574	57417102002	Sophorae subprostatae radix	Shandougen	50,5	

Lieferung vom 30.12.2003					
IDN	Charge	Pharmaz. Name	Pinyin	Kg	Grund der Sperrung
33	3312102003	Arcae concha (t)	Walengzi	173,0	
43	4323102003	Astragali complantati semen	Shayuanzi	131,5	
92	9203102003	Paeoniae rubra radix	Chishao	186,0	
99	9916102003	Taxilli herba	Sangjiisheng	233,0	
103	10313102003	Plantaginis semen	Cheqianzi	191,0	
110	11016102003	Curcumae longae rhizoma	Jianghuang	174,0	
136	13607102003	Cassiae semen	Juemingzi	195,0	
149	14901102003	Armeniacae amarum semen	Kuxingren	104,5	
160	16015102003	Dolichoris album semen	Baibiandou	266,0	
163	16316102003	Amomi fructus	Sharen	100,5	
167	16709102003	Poria (Stücke)	Fulingkuai	300,5	
177	17704102003	Dictamni radices cortex	Baixianpi	216,0	
207	20709102003	Acori graminei rhizoma	Shichangpu	123,5	Asaron (kanzerogener Inhaltsstoff), Gehaltsbe- stimmung
219	21920102003	Coicis semen	Baizhi	252,0	
247	24711102003	Vitidis fructus	Manjingzi	218,5	
255	25513102003	Magnoliae flos	Xinyi	115,5	

283	28312102003	Sinapsis albae semen	Baijiezi	163,5	
292	29207102003	Inulae flos	Xuanfuhua	175,0	
506	50601102003	Perillae folium	Zisuye	86,7	
538	53801102003	Rhapontici seu echinopsis radix	Loulu	132,0	Cadmium
568	56807102003	Sinomenii caulis	Qingfengteng	177,5	
572	57201102003	Sophorae fructus	Huaijiao	108,5	

Lieferung vom 26.04.2004					
IDN	Charge	Pharmaz. Name	Pinyin	Kg	Grund der Sperrung
89	8916102003	Citri sarcodactylis fructus	Foshou	166,6	
91	9112022004	Salviae miltiorrhizae radix	Danshen	124,5	
109	10919022004	Curcumae radix	Yujin	251	
113	11314022004	Angelicae pubescentis radix	Duhuo	247,0	
125	12525022004	Lycii radices cortex	Digupi	225,5	
135	13503102003	Tribuli fructus	Jili	253,0	
137	13721102003	Polygoni multiflori radix	Heshouwuwu	264,5	
139	13908022004	Corydalis rhizoma	Yanhusuo	302,0	
148	14809022004	Chaenomelis fructus	Mugua	296,5	
151	15114022004	Peucedani radix	Qianhu	105,5	
159	15901102003	Dioscoreae rhizoma	Shanyao	237,5	
168	16801022004	Achyranthis bidentatae radix	Niuxi	348,5	
197	19703022004	Bupleuri radix	Chaihu	250	
200	20011022004	Gardeniae fructus	Zhizi	176,0	
210	21016022004	Pogostemonis herba	Huoxiang	128,5	Blei, Cadmium
226	22619102003	Angelicae dahuricae radix	Baizhi	275,0	
227	22723022004	Corni fructus	Shanzhuyu	108,0	
237	23728102003	Sterculiae scaphigeriae semen	Pangdakai	106,5	
260	26001022004	Perillae caulis	Zisugeng	150,9	
274	27401022004	Foeniculi fructus	Xiao Huixiang	61,5	
282	28224022004	Canarii fructus	Qingguo	164,0	
287	28721102003	Sappan lignum	Sumu	303,5	
294	29401022004	Benincasae semen	Dongguazi	102,5	
302	30210022004	Halotidis concha (m)	Shijueming	129,5	
304	30401022004	Lycopi herba	Zelan	258,0	Blei
306	30612022004	Kochiae fructus	Difuzi	207,0	
374	37414102003	Equiseti hiemalis herba	Muzei	154,2	
380	38016022004	Litchi semen	Lizhihe	250,5	
409	40901022004	Celosiae semen	Qingxiangzi	181	
452	45207022004	Leonuri fructus	Chongweizi	185,5	
459	45912022004	Lonicerae caulis	Rendongteng	208,0	
477	47713022004	Mori ramulus	Sangzhi	184,5	
494	49407022004	Oötheca mantidis (t)	Sanggiaoxiao	46,4	

516	51601022004	Plantaginis herba	Chegiancao	166,0	
524	52401022004	Portulacae herba	Machixian	148	
550	55024022004	Sanguisorbae radix	Diyu	180,5	

Lieferung vom 24.09.2004 und 08.10.2004					
IDN	Charge	Pharmaz. Name	Pinyin	Kg	Grund der Sperrung
21	2101072004	Allii tuberosi semen	Jiucanzi	112,00	
94	9415072004	Polygonati rhizoma	Huangjing	128,00	
118	11819072004	Bombyx batryticatus (t)	Baijiangcan	120,00	
126	12614072004	Albiziae cortex	Hehuanpi	156,00	Blei
129	12913072004	Psoraleae fructus (semen)	Buguzhi	157,50	Aflatoxine
150	15002072004	Persicae semen	Taoren	102,00	
152	15201072004	Physalis calyx seu fructus	Jindonglong	88,00	
162	16219072004	Meliae toosendan fructus	Chuanlianzi	155,00	
175	17512072004	Crataegi fructus	Shanzha	90,00	
187	18727072004	Carthami flos	Honghua	100,00	
191	19112072004	Artemisiae argyi folium	Aiye	105,00	
192	19219072004	Eucommiae cortex	Duzhong	39,60	Cadmium
194	19414072004	Testudinis plastrum (t)	Guiban	69,50	
196	19601072004	Trichosanthis fructus	Guolou	161,00	
198	19801072004	Menthae herba	Bohe	80,85	Blei, Gehaltsbestimmung
203	20317072004	Spatholobi caulis	Jixueteng	200,00	
209	20901022004	Eupatorii herba	Peilan	120,00	
222	22201072004	Phaseoli semen	Chixiaodou	112,00	
224	22406072004	Schisandrae fructus	Wuweizi	112,00	
225	22515072004	Uncariae cum uncis ramulus	Gouteng	290,50	Cadmium
232	23219072004	Dipsaci radix	Xudian	195,50	Cadmium, Extraktgehalt
234	23417072004	Puerariae radix	Gegen	120,00	
254	25418072004	Syzygii aromatici flos	Dingxiang	34,00	
256	25628072004	Amomi cardamomi semen	Baidoukou	90,00	
257	25716072004	Alpiniae oxyphyllae fructus	Yizhiren	105,00	
263	26307072004	Lepidii seu Descurainiae semen	Tinglizi	105,00	
270	27019072004	Mori radices cortex	Sangbaipi	165,00	
281	28101072004	Trichosanthis radix	Tianhuafen	116,50	
298	29813072004	Mori folium	Sangye	145,20	
314	31428072004	Olibanum	Ruxiang	115,00	
324	32411072004	Rosae laevigatae fructus	Jinyingzi	155,00	
337	33720072004	Asparagi radix	Tiandong	105,00	
338	33801072004	Tritici levis fructus	Fuxiaomai	154,00	
344	34417072004	Chebulae fructus	Hezi	156,00	
370	37014022004	Verbenae herba	Mabiancao	50,00	

381	38110022004	Citri reticulatae semen	Juhe	208,00	
396	39601072004	Trichosanthis pericarpium	Guoloupi	160,00	
404	40408072004	Lygodii spora	Haijinsha	85,00	
433	43301072004	Hordei germinatus fructus	Maiya	160,00	
464	46408072004	Margaritifera usta concha (t)	Zhenzhumu	150,00	
476	47613072004	Mori fructus	Sangshen	116,00	
497	49701072004	Oryzae germinatus fructus	Guya	75,00	
511	51122072004	Picrorhizae rhizoma	Huhuanglian	92,50	
534	53408072004	Quisqualis fructus	Shijunzi	112,00	
565	56513072004	Sesami nigrum semen	Heizhima	108,00	

Lieferung vom 03.11.2004 und 15.11.2004					
IDN	Charge	Pharmaz. Name	Pinyin	Kg	Grund Sperrung der
96	9621092004	Notoginseng radix	Sanqi	80,00	Quecksilber
112	11204092004	Clematidis radix	Weilingxian	150,00	
140	14017092004	Cyperi rhizoma	Xiangfu	150,00	
146	14619092004	Coptidis rhizoma	Huanglian	100,00	Blei, Cadmium
166	16608092004	Atractylodis macrocephalae rhizoma	Baizhu	302,00	Cadmium
201	20108092004	Chrysanthemi flos	Jühua	249,90	
212	21201092004	Leonuri herba	Yimucao	120,00	
217	21701092004	Cicadae periostracum (t)	Chantui	56,10	Mikrobiologie, Blei
225	22515092004	Uncariae cum uncis ramulus	Gouteng	240,00	Cadmium
227	22708092004	Corni fructus	Shanzhuyu	149,40	
232	23219092004	Dipsaci radix	Xuduan	200,50	Blei, Cadmium
236	23619092004	Ligustici chuanxiong rhizoma	Chuanxiong	300,00	Cadmium
250	25013092004	Asari herba	Xixin	60,60	Blei, Cadmium
259	25908092004	Polygoni multiflori caulis	Shouwuteng	291,90	Cadmium
268	26805092004	Polyporus	Zhuling	200,10	Cadmium
289	28901092004	Imperatae rhizoma	Baimaogen	149,00	
304	30401092004	Lycopi herba	Zelan	200,10	Blei, Cadmium
346	34602092004	Draconis os (bearbeitet)(t)	Duanlonggu	200,00	Blei, Cadmium, Arsen
347	34712092004	Ostreae concha (bearbeitet)(m)	Duanmuli	200,00	
383	38313092004	Haematitum(m)	Zheshi	98,88	
459	45912092004	Lonicerae caulis	Rendongteng	250,00	
482	48228092004	Myristicae semen	Roudoukou	80,00	
538	53801092004	Rhapontici seu echinopsis radix	Loulu	150,00	Mikrobiologie, Cadmium

Lieferung vom 01.09.2005					
IDN	Charge	Pharmaz. Name	Pinyin	Kg	Grund der Sperrung
67	6701062005	Cannabis semen	Huomaren	100,00	
91	9112062005	Salviae miltiorrhizae radix	Danshen	150,00	
92	9203062005	Paeoniae rubra radix	Chishao	150,00	
98	9805062005	Arctii fructus	Niubangzi	120,00	
105	10508062005	Scrophulariae radix	Xuanshen	139,50	
119	11903062005	Anemarrhenae rhizoma	Zhimu	100,00	
128	12801062005	Schizonepetae herba	Jingjie	105,30	Gehalt (ätherisches Öl)
153	15324062005	Rhei radix et rhizoma	Dahuang	100,00	
156	15603062005	Typhae pollen	Puhuang	80,00	
167	16709062005	Poria (Stücke)	Fulingkuai	300,00	
170	17024062005	Angelicae sinensis radix	Danggui	300,00	Pestizide (OC)
195	19508062005	Bambusae caulis in taeniam	Zhuru	104,00	
202	20209062005	Moutan radices cortex	Mudanpi	120,00	
219	21920062005	Coicis semen	Yiyiren	300,00	
221	22119062005	Lysimachiae herba	Jinqiancao	114,00	
258	25806062005	Cimicifugae rhizoma	Shengma	93,60	
269	26910062005	Pseudostellariae radix	Taizishen	196,50	
273	27319062005	Citri reticulatae viride pericarpium	Qingpi	94,00	Gehalt (Hesperidin)
305	30515062005	Smilacis glabrae rhizoma	Tufuling	100,00	
315	31528062005	Myrrha	Moyao	120,00	
327	32701062005	Sojae praeparatum semen	Dandouchi	100,00	
358	35801062005	Cephalanoploris herba	Xiaoji	99,60	
376	37604062005	Vaccariae semen	Wangbuliuxing	131,00	
584	58412062005	Talci pulvis (m)	Huashifen	120,00	

9.3. Vergleich von Schwermetall-Grenzwerten in Rohdroge und Dekokt

Die Daten wurden als Beispiel aus (35) entnommen:

Nr	Probe	Pb	Cd	Hg	Pb	Cd	Hg
		Droge			Dekokt		
12696	Dekokt Achyranthis bidentatae Radix	0,67	0,07	0,18	0,01	<0,01	<0,01
12698	Dekokt Aconiti camichaeli Radix praeparatae	0,49	0,21	0,21	0,01	<0,01	<0,01
7938	Dekokt Alismatis rhizoma	0,30	0,55	0,05	<0,05	<0,02	<0,01
8121	Dekokt Artemisiae scop. Herba	6,77	0,66	0,10	0,04	0,01	0,01
8797	Dekokt Atractylodis Rhizoma	0,75	0,44	<0,01		<0,01	
12148	Dekokt Aucklandiae Radix	0,60	0,32	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01
12734	Dekokt Bombyx Batryticatus	12,6	0,10	0,01	0,06	<0,01	<0,01
8798	Dekokt Carthami Flos	0,60	0,21	0,02		<0,01	
12740	Dekokt Centipedae Herba	8,64	1,75	0,03	0,02	0,01	<0,01
8122	Dekokt Chuanxiong rhizoma	0,60	0,34	<0,01	0,03	<0,01	<0,01
12744	Dekokt Cicadae Periostracum	9,41	0,39	0,03	0,01	<0,01	<0,01
12761	Dekokt Curculiginis Rhizoma	3,91	1,14	0,02	0,02	0,01	<0,01
11605	Dekokt Curcumae Radix	0,60	0,24	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01
12764	Dekokt Curcumae Rhizoma	0,80	1,40	0,08	0,02	0,01	<0,01
8811	Dekokt Ecliptae Herba	1,94	1,90	0,06	0,01	<0,01	<0,01
10514	Dekokt Eriobotrae folium	3,82	0,27	<0,01		<0,01	
12781	Dekokt Eriobotryae Folium	4,62	0,61	0,13	0,03	<0,01	<0,01
12783	Dekokt Eucommiae Cortex	11,16	0,66	0,02	0,01	<0,01	<0,01
12791	Dekokt Gentianae macrophyllae Radix	1,83	0,06	0,18	0,01	<0,01	<0,01
7937	Dekokt Gentianae rhizoma	0,27	0,28	0,01	<0,05	<0,02	<0,01
11590	Dekokt Glycyrrhizae Radix migancao	0,32	0,01	0,17			<0,01
10161	Dekokt Lilii Bulbus	<0,01	0,64	0,03	<0,05	<0,02	<0,01
12813	Dekokt Linderæ Radix	2,04	1,45	0,03	0,01	0,01	<0,01
12822	Dekokt Lysimachiae herba	3,95	1,12	0,02	0,02	0,01	<0,01
12839	Dekokt Oldenlandiae diffusae Herba	5,60	1,40	0,02	0,03	0,01	<0,01
11606	Dekokt Siegesbeckiae Herba	2,70	0,48	<0,01	0,10	<0,01	<0,01
11604	Dekokt Viola Herba	3,20	0,32	0,40	<0,05	<0,01	<0,01

10. Literaturverzeichnis

- (1) Albert K: DAC 2000 ist erschienen. Pharmazeutische Zeitung, 2000, 145: 2784
- (2) Al-Khafaji M: Monitoring of liver enzymes in patients on Chinese Medicine. The Journal of Chinese Medicine, 02/2000, 62 (02): 2-10
- (3) Arbeitsgemeinschaft der TCM- Apotheken (TCM- Apo AG): www.tcm-apo.de Homepage in der Fassung von 11/2005
- (4) Auterhoff H, Knabe J, Höltje H-D: Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. 13. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1994
- (5) Batey R G, Bensoussan A, Yang Y F, Bollipo S, Hossian M A: Preliminary report of a randomized double- blind placebo- controlled trial of a Chinese herbal medicine preparation CH- 100 in the treatment of chronic hepatitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 3/1998; 13 (3): 244- 247
- (6) Bauer R: Chinesische Arzneidrogen als Quelle neuer Arzneistoffe für die westliche Medizin; Pharmazie in unserer Zeit, 9/1994, 23 (5): 291-300
- (7) Bayerische Landesanstalt für Bodenkultur und Pflanzenbau (LBP): Anbauprojekt Chinesische Heilpflanzen in Bayern, www.lfl.bayern.de, in der Fassung vom 25.02.2007
- (8) Becker S, Bolli R, Bühlmann S, Nandi O, Stöger E A, Weiss C: Sicherheit in der Chinesischen Arzneimitteltherapie; SBO-TCM Verlag St. Gallen, 3/2005
- (9) Bednik J: Westliche Heilpflanzen in der TCM. 2. Auflage, Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft, Uelzen, 2001
- (10) Bensoussan, Talley, Hing: Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Chinese herbal medicine, A randomized controlled trial., Journal of the American Medical Association, 11/1998; 280(18): 1585- 1589
- (11) Blaszczyk T: Die Toxizität der Traditionellen Chinesischen Arzneien -Gefahr durch chinesische Arzneimittel. Deutsche Apotheker Zeitschrift, 2001; 141: 1687- 1696
- (12) Bomme U: Anbauversuche mit chinesischen Heilpflanzen, Erste Ergebnisse eines interdisziplinären Projekts. Deutsche Apotheker Zeitschrift, 2001, 141: 4279-4288
- (13) Brosius F: SPSS 14, Deutsche Ausgabe, 1. Auflage, Redline GmbH mitp, Heidelberg, 2006

- (14) Buchleitner K: „Die 10. AMG- Novelle beseitigt den freiheitlich-demokratischen Ansatz des 2. Arzneimittelgesetzes“, GZM, Praxis und Wissenschaft, 2000; 5 (3): 83- 40
- (15) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): www.bfarm.de in der Fassung von 07/2006
- (16) Bundesministerium für Gesundheit: Bekanntmachung der Empfehlungen für Höchstmengen an Schwermetallen bei Arzneimitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft (Arzneimittel-Kontaminanten-Empfehlung, Schwermetalle), Entwurf vom 17.10.1991
- (17) Bundesverband der Arzneimittel- Hersteller (BAH): Zulassung von Phytotherapeutika, Aktivitäten der WHO, Arbeitsgruppe „Pflanzliche Arzneimittel der EMEA, Das europäische Zulassungssystem auch für Phytopharmaka? Traditionelle Arzneimittel, www.bah-bonn.de in der Fassung von 11/2006
- (18) Burger A, Wachter H (Hrsg.): Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch. 8. Auflage, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York, 1998
- (19) Deutsche Gesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin: www.dgtcm.de in der Fassung von 02/2007
- (20) Deutsche Wissenschaftliche Gesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin: www.dwgctm.com, in der Fassung von 02/2007
- (21) Dietz G: Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln: Gemäß den Kriterien der Schulmedizin. Deutsches Ärzteblatt, 1993; 3: A-90
- (22) Eisenbrand G, Tang W: Mutagene und kanzerogene Inhaltsstoffe offizineller chinesischer Heilpflanzen. Zeitschrift für Phytotherapie, 1998; 19: 39- 42
- (23) Ernst E: Phytotherapeutika: Wie harmlos sind sie wirklich?, Deutsches Ärzteblatt 1996; 96(48): A-3107-3109
- (24) Ernst E: Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. Trends of Pharmacological Science, 2002; 23(3): 136-139
- (25) Europäisches Arzneibuch, Amtliche Deutsche Ausgabe, 18.6.1997, Bundesanzeiger S. 8249, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
- (26) Farah M H, Edwards R, Lindquist M, Leon C, Shaw, D: International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2000; 9: 105- 112
- (27) Fendt D: 10. AMG- Novelle in Kraft. Naturheilpraxis, Politik, 2000; 8: 49

- (28) Focks C, Hillenbrand N: Leitfaden Traditionelle Chinesische Medizin. 2. Auflage, Urban und Fischer Verlag, München, Jena, 2000
- (29) Friedl F: Qualitätsmanagement in der Chinesischen Arzneitherapie. Deutsche Zeitschrift für Akupunktur, 2000; 4: 279- 282
- (30) Fugh-Berman A: Herb-drug interaction. Lancet, 2000; 355: 134-138
- (31) Fugh-Bermann A, Ernst E: Systematic review of herb- drug interactions. British Journal of Clinical Pharmacology, 2001; 52(97): 587- 596
- (32) Fung A Y: A controlled trial of traditional Chinese herbal medicine with recalcitrant atopic dermatitis. International Journal of Dermatology, 1999; 38: 387- 392
- (33) Gasser U: Arzneimittelrechtliche Anforderungen an Chinesische Arzneistoffe, power-point-Datei zu einem Vortrag bei der Deutschen Gesellschaft für Traditionelle Chinesische Medizin, 30.11- 1.12.2002, Heidelberg
- (34) Gasser U, Zhong W: Problematische Drogen; Co Med 09/04: 38-39
- (35) Gasser U: Wie praktikabel sind die Grenzwerte und die Bestimmungsmethoden der Ph. Eur. für Schwermetalle?; BAH WIDI Praktiker Seminar, Vortrag in Bonn am 7. Oktober 2004 (als Powerpoint Datei)
- (36) Gesetz über den Verkehr von Arzneimitteln (AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 19.7.2001. Beschlossen am 14.8.1976, In Kraft getreten am 1.1.1978 (außer §78), zuletzt geändert am 6.8.2002. (BGBl. I 2445, 2448 von 1976); [www.jurcom5.juris.de/bundesrecht/amg_1976/ 45.html](http://www.jurcom5.juris.de/bundesrecht/amg_1976/45.html)
- (37) Greten J: Cracking the code, Chinesische Medizin als technisch-regulatives System, Co Med, 8/2004: 18-21
- (38) Greten J: Gutachten zur Beurteilung der Traditionellen Chinesischen Medizin im Rahmen der Einrichtung eines Institutes für TCM am Universitätskrankenhaus Eppendorf in Hamburg, erhältlich auf Nachfrage im Hamburger Senat oder bei der Deutschen Gesellschaft für Trad. Chin. Medizin, Heidelberg, 2003
- (39) Greten J: Kursbuch der TCM, Thieme Verlag, Stuttgart, 2003
- (40) Hempen C-H: Die Medizin der Chinesen. Wilhelm Goldmann Verlag, München, 1991
- (41) Hempen C-H: dtv- Atlas Akupunktur, 4. Auflage, Deutscher Taschenbuch Verlag, München, 2000
- (42) Hempen C-H: Leitfaden Chinesische Phytotherapie. T. Fischer, 1. Auflage, Urban & Fischer, München, Jena, 2001

- (43) Herbasin: Homepage der deutschen Importfirma Herbasin: www.herbasin.de, in der Fassung vom 31.01.2007
- (44) Ihrig M, Ali S: Qualität von Drogen der Traditionellen Chinesischen Medizin. Pharmazeutische Zeitung, 2001; 146: 416-422
- (45) Kabelitz L.: Zur Schwermetallbelastung von Arznei- und Kräuterdrogen; Pharm. Ind., 1998; 60: 444-451
- (46) Kaptchuk T: Das große Buch der Chinesischen Medizin. 8.Auflage, Wilhelm Heyne Verlag, München, 2001
- (47) Kayser F, Bienz K, Eckert J, Zinkernagel R: Medizinische Mikrobiologie. 9. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1998
- (48) Klinik Kötzing: Homepage der Ersten Deutschen Klinik für TCM in Kötzing: www.tcm.info
- (49) Kraft K: Problematik und Besonderheiten der klinischen Prüfung in der biologischen Medizin. Erfahrungsheilkunde, 2001; 50 (6): 349-356
- (50) Kuschinsky G, Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A: Pharmakologie und Toxikologie. 13. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1993
- (51) Li S-S: Herbal medicines: Cultural resistance humbles TCM practise in the West. Trends in Pharamcological Sience, 2002; 23 (8):357-358
- (52) Maciocia G: Die Praxis der Chinesischen Medizin, Verlag für ganzheitliche Medizin, Dr. Erich Wühr GmbH, Kötzing, Bayr. Wald, 1997
- (53) Melchart D, Wagner H, Hager S, Saller R, Ernst E: Drug Monitoring and Complication Screening Programme (CSP) for Chinese medicinal drugs in a hospital for Traditional Chinese Medicine in Germany; The International Journal of Risk and Safety in Medicine, 1998, 7:1-3
- (54) Melchart D, Linde K, Hager S, Kaesmayr J, Shaw, D, Bauer R, Weidenhammer, W: Monitoring of liver enzymes in patients treated with traditional Chinese drugs. Complementary Therapies in Medicine, 1999; 7:208-216
- (55) Melchart D, Dai J, Hager S, Staudinger S, Linde K, Weidenhammer W: Programm zur Qualitätssicherung der chinesischen Arzneimittel und systematische Beurteilung von unerwünschten therapeutischen Wirkungen, Klinikbericht 2003 TCM-Klinik Kötzing, Kapitel 7: 205-223
- (56) Melchart D, Hager S, Weidenhammer W, Liao J Z, Söllner C, Linde K: Tolerance of and compliace with traditional drug therapy among patients in a

- hospital for Chinese medicine in Germany. The International Journal of Risk and Safety in Medicine, 1998; 11: 61-64
- (57) Melchart D, Linde K, Weidenhammer W, Hager S, Liao J, Bauer R, Wagner H: Use of traditional drugs in a hospital of Chinese Medicine in Germany. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 1999; 8:115- 120
- (58) Morck H: Sinnvolle Ergänzung zur westlichen Medizin. Pharmazeutische Zeitung, 1999; 49: 12-16
- (59) Müller R S: „Heil aus dem Osten“, Der Spiegel, 2000, www.spiegel.de/archiv
- (60) Nagel A, Grün T: Reinheitsprüfung an pflanzlichen Rohstoffen und daraus hergestellten Zubereitungen; Pharm. Ind., 1997; 59: 706-711
- (61) Neeb G: Verbot der chinesischen Arzneimittel in der EU? TCM Arzneien in Wissenschaft, Wirtschaft und Politik. Zeitschrift für Traditionelle Chinesische Medizin. Verlag für Ganzheitliche Medizin, Dr. Erich Wühr GmbH, Kötzing/ Bayr Wald, Sonderdruck 2002; 11: 1-4
- (62) Neeb, G: Zur Situation der chinesischen Arzneitherapie in Deutschland und Europa, www.tcm-inter.net, 1998
- (63) Pfänder H: Farbatlas der Drogenanalyse. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1991
- (64) Pharmakopöe der Chinesischen Volksrepublik, Peking, englische Ausgaben 2000 und 2005
- (65) Phytax-Prüflabor: Homepage des Schweizer Prüflabors Phytax: www.phytax.ch, in der Fassung von 02/2007
- (66) Porkert M, Hempen C-H: Classical Acupuncture, Phainon Editions & Media GmbH, Dinkelscherben, 1995
- (67) Porkert M: Die theoretischen Grundlagen der chinesischen Medizin, Phainon Editions &Media GmbH, Dinkelscherben, 1991
- (68) Porkert M: Klassische Chinesische Rezeptur. Phainon Editions and Media GmbH, Dinkelscherben, 1994
- (69) Porkert M: Klinische chinesische Pharmakologie, Phainon Editions &Media GmbH, Dinkelscherben, 1978
- (70) Porkert M: Neues Lehrbuch der chinesischen Diagnostik, Phainon Editions &Media GmbH, Dinkelscherben, 1993
- (71) Reid D: Handbuch der chinesischen Heilkräuter. Knaur Verlag, München, 1998

- (72) Schilcher H, Peters H: Empfehlung von Richt- und Grenzwerten für den maximalen Blei- und Cadmium-Gehalt von Arzneidrogen und daraus hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen; Pharm Ind., 1990; 52: 916-921
- (73) Sheehan M P, Atherton D J: A controlled trial of traditional Chinese herbal medicinal plants in widespread non- exudative atopic eczema. British Journal of Dermatology, 1992; 126: 179- 184
- (74) Sheehan M P, Stevens H, Oshterle L S, Atherton D J, Brostoff J, Rustin M H A: Follow- up of adult patients with atopic eczema treated with Chinese herbal therapy for 1 year. Clinical Experimental Dermatology, 1995; 20: 136- 140
- (75) Sinecura: Homepage der Schweizer Importfirma Sinecura: www.sinecura.ch über www.complemedis.ch, 2006
- (76) Statistisches Bundesamt Deutschland: Internetseite des Statistischen Bundesamtes, Bereich Gesundheitswesen und Außenhandel, www.destatis.de in der Fassung von 03/2006
- (77) Stockinger G: Nierenkiller aus Fernost, Der Spiegel online, 7.2.2000, www.spiegel.de/spiegel/0,1518,63022,00.html
- (78) Strauss D: Chemie für die pharmazeutische Praxis. 6. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2000
- (79) Stöger E A: Arzneibuch der Chinesischen Medizin, Monographien des Arzneibuches der Volksrepublik China 1985 und 1990. Aus dem Chinesischen übersetzt, erweitert und kommentiert. 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 1991; 8. Ergänzungslieferung, 9/2001
- (80) Stöger E: Heilkräuter der traditionellen chinesischen Medizin mit geringer bis starker Toxizität. Anzufordern unter: Heinrich Handel-Mazzetti-Platz 1, A-5110 Oberndorf, Österreich, 2000
- (81) Strubelt O: Gifte in Natur und Umwelt, Pestizide, Schwermetalle, Arzneimittel und Drogen. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996
- (82) TCM-Forschungsgruppe: Homepage der TCM- Forschungsgruppe: www.tcm-forschung.de in der Fassung vom 24.11.2006
- (83) Teschke R: Toxische Leberschäden durch Arzneimittel. Deutsches Ärzteblatt, 1998; 40: C2064-2069
- (84) Unschuld P: Medizin in China, Beck-Verlag, München, 1998

- (85) Vanherwegheim J-L: Misuse of herbal remedies: The case of an outbreak of terminal renal failure in Begium (Chinese herbs nephropathie). The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 1998; 4(1): 9-13
- (86) Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)), in der Fassung vom 9.2.1978 (BGBl. I 547)
- (87) Verordnung über Höchstmengen an Rückständen von Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmitteln, Düngemitteln und sonstigen Mitteln in oder auf Lebensmitteln und Tabakserzeugnissen (Rückstandshöchstmengen-Verordnung (RHmV)) in der Fassung vom 1.9.1994. (BGBl. I. 2299 vom 15.9.1994)
- (88) Wagner H, Bauer R: Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe. 5.Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1993
- (89) Wagner H, Bauer R: Chinese Drug Monographs and Analysis, Verlag für Ganzheitliche Medizin Dr. Erich Wühr GmbH, Kötzing, 1996-2004
- (90) Wagner H: Begutachtung von Chinesischen Drogen aufgeführt in zwei Listen der Firma Sinecura AG Arau hinsichtlich ihrer Unbedenklichkeit. Department für Pharmazie, Zentrum für Pharmaforschung der LMU, München. Verlag für Ganzheitliche Medizin Dr. Erich Wühr GmbH, Kötzing, 1998
- (91) Wagner U: TCM- Drogen auf dem Prüfstand. Pharmazeutische Zeitung, 2000; 145: 3341
- (92) Wenkang Z (State Administration of Traditional Chinese medicine of the people's Republic of China): Anthology of policies, regulations and laws of the Peoples's Republic of China on Traditional Medicine, 1997
- (93) World Health Organisation: Regulatory situation of herbal medicines- a worldwide review, Doc. No. WHO/TRM/98.1, 1998; 14-17 (Status in Germany) und: Draft WHO guidelines for assessing safety and quality of herbal medicines with reference to contaminants an residues; WHO/EDM/TRM, 11/2003, www.who.com
- (94) Wowra S: Datenblatt zum „Schwermetallgehalt in Drogen und zugehörigem Dekokt“, persönlich überreicht von Herrn S. Wowra, TCM-Apotheken-Vereinigung, Aesculap-Apotheke, Heidelberg, 2002
- (95) Yeh B-H: Cross- cultural research on traditional medicine in Europe and China, Comparison in Pharmaceutical Components, Theory and Clinical application of herbal medicine. Zeitschrift für TCM, Sonderdruck, 2002;11(1): 6

- (96) Zhang D: Die Hauptänderungen in der neuen Pharmakopöe; Chinese Medicine and Drugs Newspaper, 02.03.2005
- (97) Zhang Yu Huan, Rose K: Den Drachen reiten, Die kulturellen Wurzeln der TCM. 1. Auflage, Otto Wilhelm Barth Verlag bei Scherz, Weilheim, 2001
- (98) Zhong W, Hillsdorf E: Herbasin-Kurier, Ausgabe 8, 12/04, www.herbasin.de
- (99) Zhong W: Sind chinesische Heilkräuter sicher? Co Med 09/05: 54-55
- (100) Zhong W: Zur Qualitätssicherung chinesischer Heilkräuter; Report Naturheilkunde, 08/2004: 12-17
- (101) Zhou H-J, Lu Y-R: Phytotherapy in China and its prospects; Journal of Chinese Pharmacological Science, 1992; 1: 3-12
- (102) Zhu Y P, Woerdenbag H J: Traditional Chinese herbal medicine, Pharmacy World and Science, 7/1995; 17 (4): 103-12

11. Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas und die Betreuung dieser Dissertationsarbeit danke ich Herrn PD Dr. med. D. Melchart (Zentrum für Naturheilkundliche Forschung, LMU München).

Weiterhin möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. med. R. Saller (Institut für Naturheilkunde, Departement Innere Medizin, Universität Zürich) für die ausdauernde Unterstützung dieser Arbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt auch den folgenden Personen für alle Informationen und wertvollen Tipps per Email, Telfon oder in persönlichen Gesprächen:

Herrn Univ.-Prof. Dr. rer. nat. R. Bauer (Universität Graz, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften),

Herrn Dr. rer.nat. U. Gasser (Sebastian- Kneipp-Forschung),

Herrn F. Friedl (Klinik für Innere Medizin und TCM „Silima“, Gesellschaft zur Dokumentation von Erfahrungsmaterial der Chinesischen Arzneitherapie mbH)

Herrn Dr. rer.nat. C. Schmincke (Klinik für TCM und Naturheilverfahren „am Steigerwald“),

Herrn A. Staudinger (TCM-Klinik Kötzing)

Herrn E. A. Stöger (Herausgeber des Arzneibuches der Chinesischen Medizin)

Herrn Prof. em. Dr. rer.nat., Dr. h.c.mult. H. Wagner (Institut für Pharmazie, LMU-München)

Herrn Dr. med. W. Weidenhammer (Zentrum für Naturheilkundliche Forschung, LMU München)

Herrn S. Wowra (Vereinigung der TCM-Apotheken Deutschland)

Herrn Dr. rer. nat. W. Zhong (Importfirma *herbasin*)

Mein Dank gilt auch der Ersten Deutschen Klinik für TCM in Kötzing für die Überlassung der Daten.

12. Lebenslauf

Persönliche Informationen

Geburtstag: 12.04.1978

Geburtsname: Berger

Geburtsort: München

Staatsangehörigkeit: deutsch

Besuchte Schulen

1984-88

Hermann-Butzer-Grundschule, Schwieberdingen

1988-91

Hans-Grüniger-Gymnasium, Markgröningen

1991-97

Staatl. Gymnasium, Pullach (bei München)

27.06.97

Abschluss: Abitur

(Abiturfächer: Chemie, Englisch, Deutsch, Erdkunde)

Besuchte Universitäten

03/98-03/00

Ludwig-Maximilians-Universität, München

04/00-09/03

Technische Universität, München

Studium der
Humanmedizin

09/03- 10/05

Rupprecht-Karls Universität, Heidelberg

10.-11.10.05

**Abschluss des Studiums mit dem Dritten Staats-
Examen**, Rupprecht-Karls Universität, Heidelberg

Weitere Ausbildungen

02/03, 11/03,

Ausbildung in der Chinesisch Manuellen Therapie

03/04, 11/04

Ausbildung in **Akupunktur** bei der DGTCM, Heidelberg

06/03

Ausbildung in Chinesischer Diätetik in München und

seit 06/03

Ausbildung in Chinesischer Pharmakologie DGTCM

seit 01/04

Ausbildung in Psychotherapie nach der Trad. Chin.

Medizin (PTTCM) bei der DGTCM,

seit 12/04

Ausbildung in Homöopathie für Ärzte, Hamburg

10/06

Ausbildung in Dorn-Therapie, Heidelberg

Aktuell

Seit 04/06

Assistenzärztin in Teilzeit (65%), Bethanien Krankenhaus,
Klinik für Innere Medizin und Geriatrie, Heidelberg

